

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Orion 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

150 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

500 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

150 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg laktoosia.

500 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Capecitabine Orion 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja. Pituus 11,4 mm, leveys 5,3 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu '150', ja toinen puoli on sileä.

Capecitabine Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja. Pituus 15,9 mm, leveys 8,4 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu '500', ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Capecitabine Orion on tarkoitettu käytettäväksi:

- liitännäishoitoon potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti levinneisyysasteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).
- metastaattisen 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 Orionia 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 Orionin aloitusannoksista 1 250 mg/m² ja 1 000 mg/m².

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 1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla; vastaa kokonaisvuorokausiannosta 2 500 mg/m²) 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 800–1 000 mg/m², jos annos annetaan kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko. Jatkuvassa hoidossa annos pienennetään määrään 625 mg/m² kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m² kapesitabiinia kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko, yhdistettynä irinotekaaniannokseen 200 mg/m² 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 1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko. Dosetaksiannos 75 mg/m² 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 Orion -annoksen laskeminen

Taulukko 1: Vakioannoksen ja pienennetyn annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin aloitusannoksesta 1 250 mg/m²

Annos 1 250 mg/m ² (kahdesti vuorokaudessa)					
	Koko annos 1 250 mg/m ²	150 mg:n ja/tai 500 mg:n tabletteja (lkm) antokertaa kohti (annos aamulla ja illalla)		Pienennetty annos (75 %) 950 mg/m ²	Pienennetty annos (50 %) 625 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Annos / antokerta (mg)	150 mg	500 mg	Annos / antokerta (mg)	Annos / antokerta (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: Vakioannoksen ja pienennetyn annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin aloitusannoksesta 1 000 mg/m²

Annos 1 000 mg/m ² (kahdesti vuorokaudessa)					
	Koko annos 1 000 mg/m ²	150 mg:n ja/tai 500 mg:n tabletteja (lkm) antokertaa kohti (annos aamulla ja illalla)		Pienennetty annos (75 %) 750 mg/m ²	Pienennetty annos (50 %) 500 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Annos / antokerta (mg)	150 mg	500 mg	Annos / antokerta (mg)	Annos / antokerta (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27–1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39–1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53–1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67–1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79–1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93–2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07–2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

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, makuaistin

muutokset ja kynsimuutokset. Kapesitabiinia käyttävää potilasta on kehoitettava keskeyttämään hoito 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)

Toksisuusaste*	Annosmuutos hoitjakson aikana	Annosmuutos seuraavaa hoitjaksoa varten / annos (%:a aloitusannoksesta)
• <i>Aste 1</i>	Säilytä annos	Säilytä annos
• <i>Aste 2</i>		
- Kun oire ilmaantuu ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät asteelle 0–1	100 %
- toisen kerran		75 %
- kolmannen kerran		50 %
- neljännen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
• <i>Aste 3</i>		
- Kun oire ilmaantuu ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät asteelle 0–1	75 %
- toisen kerran		50 %
- kolmannen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
• <i>Aste 4</i>		
- Kun oire ilmaantuu ensimmäisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi <i>tai</i> Jos lääkäri arvioi hoidon jatkamisen potilaan kannalta parhaaksi vaihtoehdoksi, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät asteelle 0–1	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–jalja-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 hoitjakson 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 hoitjakson 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 valmisteyhteenvetojen 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 kehityy 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 Orion -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 asteiden 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 pediatrien potilaiden paksusuolisyövän, kolorektaalisyövän, mahasyövän ja rintasyövän hoidossa.

Antotapa

Capecitabine Orion -tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailusta. Capecitabine Orion -tabletteja ei saa murskata eikä paloitella.

4.3 Vasta-aiheet

- Aiemmat vaikeat ja odottamattomat reaktiot fluoropyrimidiinihoitoon
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille
- Tiedossa oleva dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) täydellinen puutos (ks. kohta 4.4)
- Raskaus ja imetys
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombositopenia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Brivudiinin äskettäinen tai samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa)
- Jos vasta-aiheita yhdistelmähoiton 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 erytrodysesiesia). 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 4–6:lla 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 veriripuli tai hän tarvitsee parenteraalista tukihoitoa. 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 nestevajauksista edistäneet syyt on korjattu tai saatu hallintaan. Annosta on tarvittaessa muutettava taustalla olevan haittatapahtuman 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, tuntohäiriöitä/-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 hilseilyä, 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 sormenjälkien häviämiseen, mikä voi haitata potilaan tunnistamista. Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 2 tai 3 käsi–jalka-oireyhtymä, kapesitabiinin anto on keskeytettävä, kunnes tapahtuma häviää tai lievittyy vaikeusasteelle 1. Vaikeusasteen 3 käsi–jalka-oireyhtymän jälkeen annettavaa kapesitabiiniannosta on pienennettävä. Kun kapesitabiinia ja sisplatiinia käytetään yhdessä, käsi–jalka-oireyhtymän oirenmukaiseen tai toissijaiseen estohoitoon ei suositella B6-vitamiinia (pyridoksiinia), koska julkaistujen 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 vaikeutua kapesitabiinihoidon aikana.

Antikoagulaatio kumariinijohdoksilla: Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin kerta-annos varfariinia, S-varfariinin keskimääräinen AUC-arvo suureni merkitsevästi (+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).

Brivudiini: Brivudiinia ei saa antaa samanaikaisesti kapesitabiinin kanssa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu tämän yhteisvaikutuksen seurauksena. Brivudiinihoidon lopettamisen ja kapesitabiinihoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluttua viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Jos kapesitabiinihoitoa saavalle potilaalle annetaan vahingossa brivudiinia, on ryhdyttävä tehokkasiin toimiin kapesitabiinin toksisuuden vähentämiseksi. Potilaan ottamista viipymättä sairaalahoitoon suositellaan. Kaikkiin toimenpiteisiin pitää ryhtyä systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi.

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) puute: DPD:n aktiivisuus rajoittaa 5-fluorourasiilin katabolianopeutta (ks. kohta 5.2). Potilailla, joilla on DPD:n puutos, on siten lisääntynyt fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden, kuten stomatiitin, ripulin, limakalvotulehduksen, neutropenian ja hermotoksisuuden, riski.

DPD:n puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen suurentamisen jälkeen.

DPD:n täydellinen puutos: DPD:n täydellinen puutos on harvinainen (0,01–0,5 %:lla valkoihoisista). Potilailla, joilla on DPD:n täydellinen puutos, on suuri hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski, eikä heille saa antaa Capecitabine Orion-hoitoa (ks. kohta 4.3).

DPD:n osittainen puutos: DPD:n osittaista puutosta arvioidaan esiintyvän 3–9 %:lla valkoihoisesta väestöstä. Potilailla, joilla on DPD:n osittainen puutos, on tavanomaista suurempi vaikea-asteisen ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden vähentämiseksi pitää harkita pienempää aloitusannosta. DPD:n puutos pitää ottaa huomioon yhtenä parametrina muiden rutiinitoimenpiteiden lisäksi annoksen pienentämisen yhteydessä. Ensimmäinen annoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Jos vakavaa toksisuutta ei ilmene, seuraavia annoksia voidaan suurentaa tarkassa seurannassa.

DPD:n puutoksen testaaminen: Ennen Capecitabine Orion-hoidon aloittamista suositellaan fenotyypin- ja/tai genotyypitestausta, vaikka optimaalisesta testausmenetelmästä ennen hoitoa ei ole varmuutta. Soveltuvat kliiniset ohjeistot pitää ottaa huomioon.

DPD:n puutoksen genotyypaus: Potilaan DPD:n puutos voidaan tunnistaa ennen hoitoa tehtävällä DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella.

Neljä DPYD-varianttia (c.1905+1G>A [tunnetaan myös nimellä DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) voivat aiheuttaa DPD:n entsyymiaktiivisuuden vähenemistä tai täydellisen puuttumisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä lisääntynyt vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen toksisuuden riski.

DPYD-geenilokuksen tietty homotsygoottinen mutaatio ja tietty heterotsygoottisten mutaatioiden yhdistelmä (esim. näiden neljän variantin yhdistelmät, joissa vähintään yksi alleeli on c.1905+1G>A tai c.1679T>G) tiedetään aiheuttavan DPD-entsyymin aktiivisuuden täydellisen tai lähes täydellisen puuttumisen.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien variantit c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3), on fluoropyrimidiinihoidossa tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski.

Valkoihoisilla potilailla DPYD-geenissä heterotsygoottisen c.1905+1G>A-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 neljän DPYD-variantin esiintyvyydestä muilla kuin valkoihoisilla on vähän tietoa. Näitä neljää DPYD-varianttia (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) ei tällä hetkellä katsota esiintyvän afrikkalais- (afroamerikkalais-) tai aasialaistaustaisilla potilailla käytännössä lainkaan.

DPD:n puutoksen fenotyypin selvittäminen: DPD:n puutoksen fenotyypin selvittämiseen suositellaan endogeenisen DPD:n substraatin urasiilin (U) pitoisuuden mittaamista verestä ennen hoitoa.

Ennen hoitoa koholla olevaan urasiilipitoisuuteen liittyy suurentunut toksisuuden riski. DPD:n täydellisen ja osittaisen puutoksen osoittavista urasiilin raja-arvoista ei ole varmuutta, mutta veren urasiilipitoisuuden ≥ 16 ng/ml – < 150 ng/ml voidaan katsoa merkitsevän DPD:n osittaista puutosta, johon liittyy suurentunut fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilipitoisuuden ≥ 150 ng/ml voidaan katsoa merkitsevän DPD:n täydellistä puutosta, johon liittyy hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

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

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Brivudiini: Brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri) välillä on kuvattu kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus. Se johtuu brivudiinin aiheuttamasta dihydropyrimidiinidehydrogenaasin estosta ja lisää fluoropyrimidiinitoksisuutta, mahdollisesti kuolemaan johtavalla tavalla. Siksi brivudiinia ei saa antaa samanaikaisesti kapesitabiinin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Brivudiinin käytön lopettamisen ja kapesitabiinin annon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tuntia viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

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-isotsyymien 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.

Antasidit: Alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän haponestolääkkeen vaikutusta kapesitabiinin farmakokinetiikkaan on tutkittu. Kapesitabiinin ja yhden metaboliitin (5'-DFCR) pitoisuudet plasmassa suurenvat 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 peräsuolisyövän 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: Bevasitsumabi 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 raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta riskistä sikiölle. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

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

Raskaus

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 fluoropyrimidiinijohdosten odotettavissa olevia vaikutuksia. Kapesitabiinia ei saa käyttää raskausaikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö kapesitabiini ihmisen rintamaitoon. Kapesitabiinin vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Kapesitabiinia ja sen metaboliitteja on mitattu huomattavina määrinä imettävien hiirten maidosta. Koska mahdollista haittaa imettävälle vauvalle ei tunneta, imettäminen pitää keskeyttää kapesitabiinihoidon ajaksi ja 2 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

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 koneidenkäyttökykyyn

Kapesitabiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 metastaattisen rintasyövän, metastaattisen kolorektaalisyövän monoterapiassa ja paksusuolisyövän liitännäishoidossa 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-yhdistelmähoiton osalta. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyksittäin 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 esiintymistiheyksittäin 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 yleiset <i>Kaikki vaikeusasteet</i>	Yleiset <i>Kaikki vaikeusasteet</i>	Melko harvinaiset <i>Vaikea ja/tai henkeä uhkaava (vaikeusaste 3–4) tai lääketieteellisesti merkityksellisenä pidetty</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	-	Herpesvirus-infektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden infektio	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, nielurisatulehdus, nielutulehdus, suun sammas, influenssa, maha-suolitulehdus, sieni-infektio, infektio, hammaspaise	
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	-	-	Rasvakasvain	
<i>Veri ja imukudos</i>	-	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulositytopenia, trombositytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR (international normalised ratio) -arvon suureneminen / protrombiiniajan piteneminen	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	-	-	Yliherkkyys	Angioedeema (harvinainen)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahaluttomuus	Elimistön kuivuminen, painonlasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun häiriö, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	-	Unettomuus, masennus	Sekavuustila, paniikkikohtaus, masentuneisuus, sukupuolivietin heikkeneminen	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset Kaikki vaikeusasteet	Yleiset Kaikki vaikeusasteet	Melko harvinaiset Vaikea ja/tai henkeä uhkaava (vaikeusaste 3–4) tai lääketieteellisesti merkityksellisenä pidetty	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Hermosto</i>	-	Päänsärky, letargia, heitehuimaus, parestesia, makuhäiriö	Afasia, muistin heikkeneminen, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriö, aistihäiriö, perifeerinen neuropatia	Toksinen leuko- enkefalopatia (hyvin harvinainen)
<i>Silmät</i>	-	Kyynelvuodon lisääntyminen, sidekalvotulehdus, silmien ärsytys	Näöntarkkuuden heikkeneminen, kahtena näkeminen	Kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	-	-	Kiertohuimaus, korvakipu	
<i>Sydän</i>	-	-	Epästabiili angina pectoris, rasisurintakipu, sydänlihaksen iskemia/infarkti, eteisvärinä, rytmihäiriöt, takykardia, sinustakykardia, sydämentykytykset	Kammiovärinä (harvinainen), QT- ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuoni-spasmi (harvinainen)
<i>Verisuonisto</i>	-	Tromboflebiitti	Syvä laskimotukos, hypertensio, petekia, hypotensio, kuumat aallot, käsien ja jalkojen kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	-	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, rinorrea	Keuhkoembolia, ilmarinta, verioksennus, astma, rasisuhengenahdistus	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset <i>Kaikki</i> <i>vaikeusasteet</i>	Yleiset <i>Kaikki</i> <i>vaikeusasteet</i>	Melko harvinaiset <i>Vaikea ja/tai henkeä</i> <i>uhkaava</i> <i>(vaikeusaste 3–4) tai</i> <i>lääketieteellisesti</i> <i>merkityksellisenä</i> <i>pidetty</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Ruoansulatus-</i> <i>elimistö</i>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, suutulehdus, vatsakipu	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, ummetus, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, suun kuivuminen	Suolitukos, askites, enteriitti, mahatulehdus, nielemishäiriö, alavatsakipu, ruokatorvitulehdus, vatsavaivat, gastroesofageaalinen refluksitauti, koliitti, veriuloste	
<i>Maksa ja sappi</i>	-	Hyperbilirubinemia, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset	Keltaisuus	Maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)
<i>Iho ja ihonalainen</i> <i>kudos</i>	Käsi–jalka-oireyhtymä**	Ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, ihon kuivuminen, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsihäiriö	Rakkulat, ihohaavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysreaktio, kämmenten punoitus, kasvoturvotus, purppura, säteilyreaktion uusiutuminen	Ihon lupus erythematosus (harvinainen), vaikea-asteiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen) (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja</i> <i>sidekudos</i>	-	Raajakipu, selkäkipu, nivelkipu	Nivelten turvotus, luukipu, kasvokipu, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys, lihasteikkous	
<i>Munuaiset ja</i> <i>virtsatiet</i>	-	-	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, hematuria, nokturia, veren kreatiniiniarvon suureneminen	
<i>Sukupuolielimet ja</i> <i>rinnat</i>	-	-	Emättimen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja</i> <i>antopaikassa</i> <i>todettavat häiriöt</i>	Väsytys, voimattomuus	Kuume, ääreisturvotus, sairautentunne, rintakipu	Turvotus, vilunväristykset, influenssatyyppinen sairaus, jäykkyys, ruumiinlämmön kohoaminen	

** Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesesia voi valmisteen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella aiheuttaa lopulta sormenjälkien 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 päätutkimuksissa 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 valmisteen käytön yhteydessä (esimerkiksi dosetakseliini 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 yleiset <i>Kaikki vaikeusasteet</i>	Yleiset <i>Kaikki vaikeusasteet</i>	Harvainen/ Hyvin harvainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	-	Herpes zoster, virtsatieinfektio, suun sammu, ylähengitysteiden infektio, riniitti, influenssa, +infektio, suun herpes	
<i>Veri ja imukudos</i>	+Neutropenia, +leukopenia, +anemia, +neutropeeninen kuume, trombosytopenia	Luuydinloma, +kuumeinen neutropenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	-	Yliherkkyys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	-	Unihäiriö, ahdistuneisuus	
<i>Hermosto</i>	Parestesia, dysestesia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö, päänsärky	Neurotoksisuus, vapina, hermokipu, yliherkkyysreaktio, hypestesia	
<i>Silmät</i>	Kyynelvuodon lisääntyminen	Näköhäiriöt, silmien kuivuminen, silmäkipu, näön heikkeneminen, näön hämärtyminen	
<i>Korvat ja tasapainoelin</i>	-	Korvien soiminen, kuulon heikkeneminen	
<i>Sydän</i>	-	Eteisvärinä, sydänlihaksen iskemia / infarkti	
<i>Verisuonisto</i>	Alaraajan turvotus, hypertensio, +embolia ja tromboosi	Punehtuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot,	

		laskimotulehdus	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Kurkkukipu, nielun dysestesia	Hikka, nielun ja kurkunpään kipu, ääntöhäiriö	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, ruoansulatushäiriö	Maha-suolikanavan yläosan verenvuoto, suun haavautuminen, mahatulehdus, vatsan pingotus, gastroesofageaalinen refluksitauti, suukipu, nielemishäiriö, peräsuolen verenvuoto, alavatsan kipu, suun tuntohäiriö, suun parestesia, suun hypestesia, vatsavaivat	
<i>Maksa ja sappi</i>	-	Epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Hiustenlähtö, kynsihäiriö	Liikahikoilu, erytematoottinen ihottuma, nokkosihottuma, yöhikoilu	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu, nivelkipu, raajakipu	Leukakipu, lihasnykäykset, leukalukko, lihasheikkous	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	-	Hematuria, proteinuria, munuaisten kreatiniinipuhdistuman pieneneminen, dysuria	Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta (harvinainen)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume, heikkous, +letargia, lämmönsietokyvyn heikkeneminen	Limakalvotulehdus, raajakipu, kipu, vilunväristykset, rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, +kuume, infuusioon liittyvä reaktio, pistokohdan reaktio, infuusiokohdan kipu, pistokohdan 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 metastaattisen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa. Metastaattista rintasyöpää koskeneessa tutkimuksessa esiintymistiheys oli 63 % kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä. Kapesitabiinin yhdistelmähoidossa (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 käyttöaiheisiin (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 kehittymisriskin 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 kehittymisriskin 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 pieneminen: 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 kammiolisälyöntisyys. Tiedot perustuvat yhdistettyyn analyysiin seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista, jotka koskivat 949:ää potilasta (kaksi faasin 3 tutkimusta ja viisi faasin 2 kliinistä tutkimusta metastaatteisesta kolorektaalisyövästä ja metastaatteisesta 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 %.

Murskatuille tai paloitelluille kapesitabiinitableteille altistuminen

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Analyysi kapesitabiinin monoterapian ja kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoiton 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 yhdistelmähoitoa 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 kymmenvuosittain) liittyi käsi–jalka-oireyhtymän ja ripulin kehittymisriskin tilastollisesti merkitsevä suureneminen ja neutropenian kehittymisriskin pieneminen.

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 pieneminen.

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

Kapesitabiinin monoterapian turvallisuutta on analysoitu kolorektaalisyöpöpotilailla, 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 hoitajakson 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 sytotoksisen 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 vieraslajisiirteitä. Tämä saattaa liittyä dosetakselin aikaansaamaan tymidiinifosforylaasin vaikutuksen voimistumiseen (up-regulation).

On saatu näyttöä, että 5-FU:n anabolinen metabolia estää deoksiuridyylivapain metyloitumista tymidyylivapoksi ja siten häiritsee deoksiribonukleiinihapon (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 selvimmin nopeasti lisääntyvissä soluissa, jotka metaboloivat 5-FU:ta nopeasti.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

Kapesitabiinin monoterapia paksusuolisyövän liitännäishoitona

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 leukovoriinia (Mayo-hoito: 20 mg/m² leukovoriinia 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 leukovoriinin yhdistelmä tautivapaan elinajan suhteen tutkimussuunnitelman mukaisessa (per protocol) potilasjoukossa (riskitiheyssuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioitiin, saatiin seuraavat riskitiheyssuhteet (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): tautivapaa elinaika 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,01; p = 0,068) ja kokonaiselinaika 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 malliin 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 (riskitiheyssuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739–0,976; p = 0,0212) että kokonaiselinajan suhteen (riskitiheyssuhde 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 liitännäishoitona. 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 (riskitiheyssuhde 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 (riskitiheyssuhde 0,78, 95 %:n luottamusväli 0,67–0,92; p = 0,0024). XELOX-hoitoryhmässä saatiin viitteitä paremmasta kokonaiselinajasta (riskitiheyssuhde 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	Hoito-ohjelma
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1 kahden viikon välein.
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Leukovoriini päivinä 1 ja 2 kahden viikon välein.
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² boluksena laskimoon, sitten 600 mg/m ² 22 tunnin infuusiona laskimoon	5-fluorourasiili boluksena/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2 kahden viikon välein
	Lumelääke tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen FOLFOX-4-hoitoa kahden viikon välein
XELOX tai XELOX + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1 kolmen viikon välein.
	Kapesitabiini	1 000 mg/m ² suun kautta kahdesti vuorokaudessa	Kapesitabiini suun kautta kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan (sitten 1 viikon hoitotauko)
	Lumelääke tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa kolmen 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 (riskitiheyssuhde 1,01; 97,5 %:n luottamusväli 0,84–1,22). Ensisijaisten analyysien tekohetkellä ITT-potilasjoukon seurannan mediaanikesto oli 1,5 vuotta. Taulukossa 7 on myös yhden vuoden jatkoseurannan analyysitulokset. Taudin etenemisestä vapaata aikaa koskenut hoidonaikainen analyysi ei kuitenkaan vahvistanut tuloksia taudin etenemisestä vapaata aikaa ja kokonaiselinainta koskeneiden yleisanalyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitojen riskitiheyssuhde oli 1,24 (97,5 %:n luottamusväli 1,07–1,44). Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat, että hoito-ohjelmien erot ja kasvainarviointien ajoitus vaikuttavat hoidonaikaiseen PFS-analyysiin, tulos ei täysin selity niillä.

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

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX / XELOX+LUME / XELOX+BEVASITSUMABI (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1 017)		FOLFOX-4 / FOLFOX-4+LUME / FOLFOX-4+ BEVASITSUMABI (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1 017)	
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika (vrk) tapahtumaan		Riskitiheysuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Parametri: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
EPP	241	259	1,05 (0,94–1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93–1,16)
Parametri: Kokonaiselinaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84–1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83–1,12)
VUODEN JATKOSEURANTA			
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika (vrk) tapahtumaan		Riskitiheysuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Parametri: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
EPP	242	259	1,02 (0,92–1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91–1,12)
Parametri: Kokonaiselinaika			
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 irinotekaaia (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan yhdistelmähoitona kapesitabiinia (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) kanssa. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1 000 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 1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannoon 250 mg/m² päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C) joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 144), 5-FU-bolushoittoon (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 elinaika 5,9 kuukautta vs. 9,6 kuukautta ja kokonaiselinaika 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 oli samankaltaista 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 bevasitsumabin yhdistelmää verrattiin XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmään, ei osoittanut hoitojen välillä merkitseviä eroja taudin etenemisestä vapaan 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). 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 bevasitsumabin yhdistelmää ja XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabin yhdistelmää saaneilla potilailla ilmoitettiin merkitsevästi yleisemmin ripulia, kuumeista neutropeniaa ja käsi-jalka-oireyhtymää kuin FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneilla potilailla. Tämä aiheutti XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneille merkitsevästi enemmän hoidon siirtymisiä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämissä ja hoidon keskeyttämissä kuin FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää saaneille.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastaattisessa kolorektaalisyövässä. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiinin, irinotekaanin ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabi 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

	XELOX + bevasitsumabi (ITT: n = 127)	Muunnettu XELIRI+ bevasitsumabi (ITT: n = 120)	Riskitiheysuhde 95 %:n luottamusväli p-arvo
Taudin etenemisestä vapaa elossaolo-osuus 6 kuukauden jälkeen			
ITT 95 %:n luottamusväli	76 % 69–84 %	84 % 77–90 %	-
Taudin etenemisestä vapaan elinajan 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
Kokonaiselinajan 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

Yhdistelmähoito metastaattisen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen monikeskustutkimus (NO16967) tukee kapesitabiinin ja oksaliplatiinin 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 bevasitsumabia). 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 kokonaiselinajan 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 jatkoseurannan analyysitulokset.

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

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
	XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika (vrk) tapahtumaan (vrk)		Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)
Parametri: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
PPP	154	168	1,03 (0,87–1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83–1,14)
Parametri: Kokonaiselinaika			
PPP	388	401	1,07 (0,88–1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87–1,23)
KUUDEN KUUKAUDEN JATKOSEURANTA			
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika (vrk) tapahtumaan (vrk)		Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli)
Parametri: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
PPP	154	166	1,04 (0,87–1,24)
ITT	143	146	1,97 (0,83–1,14)
Parametri: Kokonaiselinaika			
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

Edennyt mahasyöpä

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen 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 infuusiona kolmen viikon välein). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (800 mg/m²/vrk jatkuvana infuusiona päivinä 1–5 kolmen viikon välein) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkimussuunnitelman mukaisessa (per protocol) analyysissä kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli PFS:n suhteen vertailukelpoinen 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon (riskitiheysuhde 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. Riskitiheysuhde oli eloonjäämisen (kokonaiselinajan) keston suhteen samaa luokkaa kuin taudin etenemisestä vapaan elinajan suhteen (riskitiheysuhde 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 kliininen 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 keskuslaskimokatettrin 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 yhdistelmähoitossa. 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 metastaattisessa rintasyövässä

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen monikeskustutkimus tukee kapesitabiinin käyttöä yhdessä dosetakselin kanssa paikallisesti edenneessä tai metastaattisessa rintasyövässä, joka ei ole vastannut sytotoksisen 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 yhdistelmähoitossa. Eloönjäämisen mediaanikesto oli 442 päivää kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitossa ja 352 päivää pelkässä dosetakselihoitossa. Koko satunnaistetussa tutkimusjoukossa objektiivinen hoitovaste saavutettiin (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 %:lla kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitossa ja 29,7 %:lla pelkässä dosetakselihoitossa (p = 0,0058). Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitossa (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitossa ja 128 päivää pelkässä dosetakselihoitossa.

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 mg/m² 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. Eloonjäämisen 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 kokonaiselinaika oli pidempi kapesitabiinia saaneilla potilailla, joille kehittyi käsi-oireyhtymä, kuin potilailla, joille käsi-jalka-oireyhtymää ei kehittynyt. Kokonaiselinajan 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). Riskitehyssuhde oli 0,61 (95 % luottamusväli 0,56–0,66).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta 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 mg/m² 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:llä (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, entsyymattainen biotransformaatio 5-FU:ksi suurentaa pitoisuuksia kasvainkudoksissa. Kolorektaalikasvaimissa 5-FU näyttäisi muodostuvan suurimmaksi osaksi kasvaimen stroomasoluissa. Kun kolorektaalisyöpöpotilaille 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) -entsyymien 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:llä 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 kolorektaalisyöpöpotilaalta. Seuraavat tekijät eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkitsevästi 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 syöpöpotilailla, joilla on maksan etäpesäkkeistä johtuva lievä tai keskivaikea 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 syöpöpotilaita, ei nähty viitteitä kreatiiniinipuhdistuman vaikutuksesta muuttumattoman lääkeaineen ja 5-FU:n farmakokinetiikkaan. Kreatiiniinipuhdistuman todettiin vaikuttavan systeemiseen 5'-DFUR-altistukseen (kun kreatiiniinipuhdistuma pienenee 50 %, 5'-DFUR:n AUC suurenee 35 %) ja FBAL-altistukseen (kun kreatiiniinipuhdistuma 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'-DFCR, 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 ihotoksisuutta, 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).

Alkiotoksisuutta 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

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus: 3 vuotta.
PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini- tai PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ohjeita sytostaattien turvallisesta käsittelystä on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg tabletti: 31391

500 mg tabletti: 31392

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

5.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Capecitabine Orion 150 mg filmdragerade tabletter
Capecitabine Orion 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

150 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

500 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

Hjälpämnen med känd effekt:

150 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg laktos.

500 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Capecitabine Orion 150 mg filmdragerade tabletter är lätt persikofärgad, avlångt formad, bikonvex, filmdragerad tablett som är 11,4 mm lång och 5,3 mm bred med '150' inpräntat på ena sidan och slät på andra sidan.

Capecitabine Orion 500 mg filmdragerade tabletter är persikofärgad, avlångt formad, bikonvex, filmdragerad tablett som är 15,9 mm lång och 8,4 mm bred med '500' inpräntat på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Capecitabine är indicerat för behandling av:

- adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt 5.1).
- behandling av metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt 5.1).
- som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim (se avsnitt 5.1).
- i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat.
- Capecitabine Orion är också indicerat som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyclininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyclinbehandling inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Capecitabine Orion bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel. Det rekommenderas att samtliga patienter övervakas noggrant under den första behandlingscykeln.

Behandlingen skall avbrytas vid progressiv sjukdom eller vid oacceptabla biverkningar. Beräkning av normal och reducerad dos av Capecitabine Orion baserad på kroppsytan för en startdos av 1 250 mg/m² respektive 1 000 mg/m² anges i tabell 1 och 2.

Dosering

Rekommenderad dosering (se avsnitt 5.1):

Monoterapi

Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer

Som monoterapi är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid adjuvant behandling av koloncancer, vid behandling av metastaserad kolorektalcancer eller vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer 1 250 mg/m² givet två gånger dagligen (morgon och kväll; motsvarande en total dygnsdos av 2 500 mg/m²) i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod. Adjuvant behandling av patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under totalt 6 månader.

Kombinationsbehandling

Koloncancer, kolorektalcancer och ventrikelcancer

Vid kombinationsbehandling bör den rekommenderade startdosen av kapecitabin minskas till 800–1 000 mg/m² när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, eller till 625 mg/m² två gånger dagligen när det administreras kontinuerligt (se avsnitt 5.1). Vid kombination med irinotekan är den rekommenderade startdosen 800 mg/m² när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod kombinerat med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Tillägg av bevacizumab i en kombinationsbehandling har ingen effekt på startdosen av kapecitabin. För att upprätthålla en adekvat hydrering och antiemes ges premedicinering i enlighet med produktresumén för cisplatin, innan administrering av cisplatin till patienter som erhåller kapecitabin i kombination med cisplatin. Premedicinering med antiemetika i enlighet med produktresumén för oxaliplatin rekommenderas för patienter som får kapecitabin i kombination med oxaliplatin. Adjuvant behandling hos patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under en period av 6 månader.

Bröstcancer

I kombination med docetaxel är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid behandling av metastaserad bröstcancer 1 250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, kombinerat med docetaxel i dosen 75 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka. Premedicinering med en oral kortikosteroid såsom dexametason bör påbörjas, i enlighet med produktresumén för docetaxel, innan administrering av docetaxel för patienter som erhåller kapecitabin i kombination med docetaxel.

Dosberäkningar av Capecitabine Orion

Tabell 1: Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsytan för en startdos av kapecitabin på 1 250 mg/m²

Dosnivå 1 250 mg/m ² (två gånger dagligen)					
	Full dos 1 250 mg/m ²	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75 %) 950 mg/m ²	Reducerad dos (50 %) 625 mg/m ²
Kroppsyta (m ²)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (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

Tabell 2: Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsyta för en startdos av kapecitabin på 1 000 mg/m²

Dosnivå 1 000 mg/m ² (två gånger dagligen)					
	Full dos 1 000 mg/m ²	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75 %) 750 mg/m ²	Reducerad dos (50 %) 500 mg/m ²
Kroppsyta (m ²)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27–1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39–1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53–1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67–1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79–1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93–2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07–2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Dosjustering under behandling

Allmänt

Biverkningar vid administrering av kapecitabin kan behandlas symptomatiskt och/eller genom ändring av dosen (behandlingsavbrott eller dosreduktion). Om dosen har reducerats skall den inte ökas vid ett senare tillfälle. Vid biverkningar som av behandlande läkare inte anses kunna utvecklas till allvarliga eller livshotande biverkningar, t.ex. alopeci, smak- eller nagelförändringar, kan behandlingen fortsätta med samma dos utan dosreduktion eller avbrytande av behandlingen. Patienter som behandlas med kapecitabin ska informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen om måttliga eller svåra biverkningar uppträder. Kapecitabin-doser som satts ut på grund av biverkningar skall inte ersättas. De rekommenderade dosändringarna vid biverkningar är följande:

Tabell 3: Dosjusteringsschema för kapecitabin (3-veckors cykel eller som kontinuerlig behandling)

Toxicitet Grad*	Dosjusteringar inom en behandlingscykel	Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen)
• Grad 1	Bibehåll dosnivån	Bibehåll dosnivån
• Grad 2		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0–1	100 %
- Vid andra episoden		75 %
- Vid tredje episoden		50 %
- Vid fjärde episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämbart
• Grad 3		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0–1	75 %
- Vid andra episoden		50 %
- Vid tredje episoden		Inte tillämbart
• Grad 4		
- Vid första episoden	Avsluta behandlingen permanent <i>eller</i> om läkaren bedömer fortsättning vara det bästa för patienten, avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0–1	50 %
- Vid andra episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämbart

*Enligt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 4.0. För hand-fot syndromet och hyperbilirubinemi, se avsnitt 4.4.

Hematologiska biverkningar

Patienter med antalet neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 100 \times 10^9/l$ före behandling bör inte behandlas med kapecitabin. Om oplanerade provtagningar under en behandlingscykel visar att antal neutrofiler understiger $1,0 \times 10^9/l$ eller att antalet trombocyter understiger $75 \times 10^9/l$, ska behandlingen med kapecitabin avbrytas.

Dosjusteringar på grund av biverkningar när kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel

Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med den produktresumé som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Om en senareläggning av behandling är indikerat för kapecitabin eller för de(t) andra läkemedlet(n) i början av en behandlingscykel, ska administrering av alla behandlingar senareläggas tills kraven för återstart är uppfyllda för alla läkemedel.

Om biverkningar, som av behandlande läkare inte bedöms bero på kapecitabin, förekommer under en behandlingscykel ska behandling med kapecitabin fortsätta och doseringen med det andra läkemedlet bör justeras i enlighet med tillämplig produktresumé.

Om de(t) andra läkemedlet(n) måste sättas ut permanent kan behandling med kapecitabin återupptas när kraven för återstart av kapecitabin uppfylls.

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel

Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med de produktresuméer som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Dosjusteringar för särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Säkerhets- och effektdata för patienter med nedsatt leverfunktion är inte tillräckliga för att kunna ge en dosjusteringsrekommendation. Ingen information finns tillgänglig för nedsatt leverfunktion orsakad av cirros eller hepatit.

Nedsatt njurfunktion

Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockcroft and Gault] före behandlingen). Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min före behandling) är högre än i totalpopulationen. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling, rekommenderas en dosreduktion till 75 % för en startdos av 1 250 mg/m². För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling krävs ingen dosreduktion för en startdos av 1 000 mg/m². För patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 51–80 ml/min före behandling) rekommenderas ingen justering av startdosen. Noggrann övervakning samt ett omedelbart avbrytande av behandlingen rekommenderas om patienten utvecklar biverkningar av grad 2, 3 eller 4 under behandling och under efterföljande dosjusteringar enligt tabell 3 ovan. Om beräknat kreatininclearance sjunker till en nivå lägre än 30 ml/min under behandling ska Capecitabine Orion sättas ut. Dessa rekommendationer på dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion gäller både vid monoterapi och kombinationsbehandling (se också avsnitt "Äldre" nedan).

Äldre

Under behandling med kapecitabin i monoterapi behövs ingen justering av startdosen. Emellertid var behandlingsrelaterade grad 3 eller 4 biverkningar vanligare hos ≥ 60 år gamla patienter jämfört med yngre patienter.

När kapecitabin användes i kombination med andra läkemedel upplevde äldre patienter (≥ 65 år) fler biverkningar av grad 3 och grad 4, inklusive biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts, jämfört med yngre patienter. Noggrann övervakning av ≥ 60 år gamla patienter rekommenderas.

- *I kombination med docetaxel:* en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar observerades hos patienter som var 60 år eller äldre (se avsnitt 5.1). För patienter som är 60 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 75 % (950 mg/m² två gånger dagligen). Om inga biverkningar observeras hos ≥ 60 år gamla patienter, som behandlas med en reducerad startdos av kapecitabin i kombination med docetaxel, kan kapecitabin dosen försiktigt ökas till 1 250 mg/m² två gånger dagligen.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av kapecitabin i den pediatrika populationen för indikationerna koloncancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer och bröstcancer.

Administreringssätt

Capecitabine Orion tabletter skall sväljas hela med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid. Capecitabine Orion tabletter ska inte krossas eller delas.

4.3 Kontraindikationer

- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling
- Överkänslighet mot kapecitabin, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller fluorouracil
- Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD) (se avsnitt 4.4)
- Vid graviditet och amning
- Hos patienter med allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni
- Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion
- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min)
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt 4.4 och 4.5 om läkemedelsinteraktioner)
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande biverkningar

Dosbegränsande biverkningar omfattar diarré, buksmärta, illamående, stomatit och hand-fot syndromet (hudreaktion på hand-fot, palmar-plantar erytrodyseseesi). De flesta biverkningarna är reversibla och kräver inte permanent behandlingsavbrott, även om doser kan behöva sättas ut eller reduceras.

Diarré: Patienter med allvarlig diarré skall övervakas noggrant och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade. Standardbehandling mot diarré (t.ex. loperamid) kan övervägas i dessa fall. NCIC CTC grad 2 diarré definieras som en ökning med 4 till 6 avföringar/dag eller nattliga avföringar, grad 3 diarré som en ökning med 7 till 9 avföringar/dag eller inkontinens och malabsorption. Grad 4 diarré innebär en ökning med ≥ 10 avföringar/dag eller blodig diarré eller behov av parenteral väsketillförsel. Dosreduktion ska genomföras vid behov (se avsnitt 4.2).

Dehydrering. Dehydrering bör förhindras eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar eller diarré kan snabbt bli dehydrerade. Dehydrering kan orsaka akut njursvikt, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller när kapecitabin ges samtidigt med kända nefrotoxiska läkemedel. Akut njursvikt till följd av dehydrering kan vara potentiellt fatal. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar skall kapecitabin-behandlingen omedelbart avbrytas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen får inte återupptas förrän patienten är rehydrerad och förekommande orsaker har korrigerats eller kontrollerats. Tillämpade dosjusteringar bör om nödvändigt göras på den bakomliggande biverkningen (se avsnitt 4.2).

Hand-fot syndromet (också känt som hand-fot hudreaktion eller palmar-plantar erytrodyseseesi eller av kemoterapi inducerat akralt erytem). Grad 1 av hand-fot syndromet definieras som domningar, dyseseesi/parestesier, stickningar, smärtfri svullnad eller erytem i händer och/eller fötter och/eller obehag som inte påverkar patientens normala aktiviteter.

Grad 2 av hand-fot syndromet innebär smärtsamt erytem och svullnad i händer och/eller fötter och/eller obehag som påverkar patientens dagliga aktiviteter.

Grad 3 av hand-fot syndromet innebär vätskande hudfjällning, ulceration, brännande och svår smärta i händer och/eller fötter och/eller allvarligt obehag som leder till att patienten inte kan arbeta eller utföra sina dagliga aktiviteter. Kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (grad 2 eller högre) kan med tiden leda till förlust av fingeravtryck vilket kan påverka identifieringen av patienten. Om grad 2 eller 3 av hand-fot syndromet uppstår skall kapecitabin-administreringen avbrytas tills denna biverkan upphör eller avklingar i intensitet till grad 1. Vid grad 3 av hand-fot syndromet skall påföljande kapecitabin-doser minskas. När kapecitabin och cisplatin används i kombination rekommenderas inte användning av vitamin B6 (pyridoxin) för symtomatisk eller sekundär profylaktisk behandling av hand-fot syndromet, eftersom publicerade rapporter anger att det kan minska effekten av cisplatin. Det

finns vissa belägg för att dexpanthenol är effektivt som profylax mot hand-fot syndrom hos patienter som behandlas med kapecitabin.

Hjärttoxicitet: Hjärttoxicitet, inkluderande hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock, plötslig död och EKG-förändringar (inkluderande mycket sällsynta fall av QT-förlängning) har förknippats med fluoropyrimidinbehandling. Dessa biverkningar kan vara vanligare hos patienter med tidigare koronarkärlssjukdom. Hjärtarytmier (inkluderande ventrikelflimmer, *torsade de pointes* och bradykardi), angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och kardiomyopati har rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin. Försiktighet måste iaktas för patienter med en anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom, arytmier och angina pectoris (se avsnitt 4.8).

Hypo- och hyperkalcemi: Hypo- och hyperkalcemi har rapporterats under behandling med kapecitabin. Försiktighet ska iaktas hos patienter med tidigare hypo- eller hyperkalcemi (se avsnitt 4.8).

Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar: Försiktighet måste iaktas hos patienter med sjukdomar i det centrala eller perifera nervsystemet, t.ex. metastaser i hjärnan eller neuropati (se avsnitt 4.8).

Diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar: Försiktighet måste iaktas hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar, eftersom dessa tillstånd kan förvärras under behandling med kapecitabin.

Antikoagulation med kumarinderivat: I en singeldos interaktionsstudie med warfarin, sågs ett signifikant ökat medelvärde av AUC (+57 %) för S-warfarin. Dessa resultat tyder på en interaktion, som förmodligen beror på en inhibering av cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet av kapecitabin. Patienter som får kapecitabin och orala antikoagulantia av kumarintyp samtidigt bör ha sitt antikoagulationssvar (INR eller protrombintid) noggrant kontrollerat och dosen av antikoagulantia justerad därefter (se avsnitt 4.5).

Brivudin: får inte administreras samtidigt med kapecitabin. Dödsfall har rapporterats till följd av denna läkemedelsinteraktion. Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter sista dosen med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Vid händelse av oavsiktlig administrering av brivudin hos patienter som behandlas med kapecitabin ska effektiva åtgärder vidtas för att minska toxiciteten av kapecitabin. Omedelbar inläggning på sjukhus rekommenderas. Alla åtgärder ska vidtas för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning

Försämrad leverfunktion: Då säkerhets- och effektdata hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas bör användning av kapecitabin noggrant övervakas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, oberoende av förekomst av levermetastaser. Om läkemedelsrelaterade bilirubinstegringar på $> 3,0 \times$ övre gränsen för normalvärdet eller behandlingsrelaterade transaminasstegringar (ALAT, ASAT) på $> 2,5 \times$ övre gränsen för normalvärdet inträffar, ska administreringen av kapecitabin avbrytas. Behandlingen med kapecitabin i monoterapi kan återupptas när bilirubin minskat till $\leq 3,0 \times$ övre gränsen för normalvärdet eller transaminaserna minskat till $\leq 2,5 \times$ övre gränsen för normalvärdet.

Försämrad njurfunktion: Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 ml/min) är högre än i totalpopulationen (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist): DPD-aktiviteten är hastighetsbegränsande vid katabolismen av 5-fluorouracil (se avsnitt 5.2). Patienter med DPD-brist har därför en ökad risk för fluoropyrimidinrelaterad toxicitet, vilket innefattar t.ex. stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet.

Toxicitet associerat med DPD-brist uppkommer vanligtvis under den första behandlingscykeln eller efter doshöjning.

Total DPD-brist: Total DPD-brist är sällsynt (0,01–0,5 % av kaukasier). Patienter med total DPD-brist löper en hög risk för livshotande eller fatal toxicitet och ska inte behandlas med Capecitabine Orion (se avsnitt 4.3).

Partiell DPD-brist: Partiell DPD-brist uppskattas förekomma hos 3–9 % av den kaukasiska populationen. Patienter med partiell DPD-brist löper en högre risk för allvarlig och potentiellt livshotande toxicitet. En sänkt startdos bör övervägas för att begränsa toxiciteten. DPD-brist bör betraktas som en parameter som ska vägas in tillsammans med andra rutinåtgärder för dosreduktion. En sänkning av startdosen kan påverka behandlingens effekt. Vid frånvaro av allvarlig toxicitet kan efterföljande doser ökas under noggrann övervakning.

Test för DPD-brist: Fenotyp- och/eller genotyptest rekommenderas innan behandling med Capecitabine Orion inleds, trots att det råder osäkerhet om vilka testmetoder som är optimala före behandlingen. Man bör ta hänsyn till gällande kliniska riktlinjer.

Genotypkaraktärisering av DPD-brist: Genom att testa för sällsynta mutationer i DPYD-genen kan patienter med DPD-brist identifieras innan behandling inleds.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A (även känd som DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total avsaknad eller minskning av enzymaktivitet hos DPD. Även andra sällsynta varianter kan vara förknippade med en ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet.

Vissa homozygota och sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t.ex. kombinationer av de fyra varianterna med minst en allel av c.1905+1G>A eller c.1679T>G), är kända för att orsaka total eller nästan total avsaknad av enzymaktivitet hos DPD.

Patienter med vissa heterozygotiska DPYD-varianter (innefattande varianter av c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) har en förhöjd risk för allvarlig toxicitet när de behandlas med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen c.1905+1G>A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6–6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1 % för c.1679T>G.

Information om frekvens för dessa fyra DPYD-varianter hos andra populationer än kaukasier är begränsad. För närvarande anses de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) praktiskt taget saknas i populationer av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk härkomst.

Fenotypkaraktärisering av DPD-brist: Vid fenotypkaraktärisering av DPD-brist rekommenderas mätning av blodnivåer av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma innan behandling.

Förhöjd koncentration av uracil innan behandling är associerat med en ökad risk för toxicitet. Trots att det råder osäkerhet om vilka tröskelvärden för uracil som definierar total och partiell DPD-brist, bör uracilnivåer i blod ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod ≥ 150 ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidintoxicitet.

Oftalmologiska komplikationer: Patienter ska övervakas noggrant för oftalmologiska komplikationer såsom keratit och korneal påverkan, särskilt om de har ögonsjukdomar i anamnesen. Behandling av ögonsjukdomar bör inledas på kliniskt lämpligt sätt.

Svåra hudreaktioner: Kapecitabin kan inducera svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Capecitabine Orion ska avslutas permanent hos patienter som får en svår hudreaktion under behandlingen.

Eftersom detta läkemedel innehåller hjälpämnet laktos ska inte patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos behandlas med detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Capecitabine Orion tabletter ska inte krossas eller delas. Om patient eller vårdgivare exponeras för antingen krossade eller delade tabletter kan biverkningar förekomma (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Interaktioner med andra läkemedel

Brivudin: En kliniskt signifikant interaktion mellan brivudin och fluoropyrimidiner (t.ex. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) har beskrivits, i vilken brivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte brivudin administreras samtidigt med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter den sista dosen med kapecitabin.

Cytokrom P-450 2C9 substrat: Förutom för warfarin har inga formella interaktionsstudier mellan kapecitabin och andra CYP2C9 substrat genomförts. Försiktighet bör iaktas när kapecitabin administreras samtidigt med 2C9 substrat (t.ex. fenytoin). Se även interaktion med antikoagulantia av kumarintyp nedan, och avsnitt 4.4.

Antikoagulantia av kumarintyp: Förändrade koagulationsparametrar och/eller blödning har rapporterats hos patienter som tar kapecitabin samtidigt med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat såsom warfarin och fenprokumon. Dessa händelser inträffade inom flera dagar till månader efter behandlingsstart med kapecitabin och i några få fall upp till en månad efter avslutad behandling med kapecitabin. I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie ökade kapecitabin, efter en dos på 20 mg warfarin, AUC av S-warfarin med 57 % med en ökning av INR-värdet på 91 %. Eftersom metabolismen av R-warfarin inte påverkades, indikerar dessa resultat att kapecitabin nedreglerar isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 och 3A4. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat och kapecitabin skall kontrolleras kontinuerligt avseende förändringar i koagulationsparametrar (PT eller INR) och antikoagulantidosen justerad därefter.

Fenytoin: Ökade plasmakoncentrationer av fenytoin som i enstaka fall resulterat i symtom på fenytoinintoxikation har rapporterats vid samtidig användning av kapecitabin med fenytoin. Patienter som tar fenytoin samtidigt med kapecitabin ska kontrolleras regelbundet med avseende på ökade plasmakoncentrationer av fenytoin.

Folinsyra/folsyra: En kombinationsstudie med kapecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken för kapecitabin eller dess metaboliter. Folinsyra har emellertid en effekt på farmakodynamiken för kapecitabin och kapecitabins toxicitet kan förstärkas av folinsyra: den maximalt tolererbara dosen (MTD) av kapecitabin ensamt vid intermittent dosering är 3 000 mg/m² dagligen medan den däremot bara är 2 000 mg/m² dagligen då kapecitabin kombineras med folinsyra (30 mg peroralt 2 gånger dagligen). Den ökade toxiciteten kan vara relevant vid byte från 5-FU/leukovorin till en behandlingsregim med kapecitabin. Detta kan också vara relevant med tillskott av folsyra vid folatbrist på grund av likheterna mellan folinsyra och folsyra.

Antacida: Effekten på kapecitabins farmakokinetik har undersökts för antacida som innehåller aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid. Det noterades en liten ökning av plasmakoncentrationen för kapecitabin och en metabolit (5'-DFCR), men ingen effekt på de tre huvudmetaboliterna (5'-DFUR, 5-FU och FBAL).

Allopurinol: Interaktioner med allopurinol har observerats för 5-FU, med en möjlig minskad effekt av 5-FU. Samtidig användning av allopurinol och kapecitabin bör undvikas.

Interferon alfa: MTD för kapecitabin var 2 000 mg/m² dagligen i kombination med interferon alfa-2a (3 miljoner IE/m² dagligen) jämfört med 3 000 mg/m² dagligen när kapecitabin användes ensamt.

Strålning: MTD för kapecitabin i monoterapi med intermitterande behandling är 3 000 mg/m² per dag, medan MTD för kapecitabin i kombination med strålning vid rektalcancer, antingen med ett kontinuerligt doseringsschema eller en daglig dosering måndag till fredag under 6-veckors strålningsbehandling, är 2 000 mg/m² per dag.

Oxaliplatin: Ingen kliniskt signifikant skillnad i exponeringen för kapecitabin eller dess metaboliter, fritt platina eller total-platina förekom när kapecitabin administrerades i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab.

Bevacizumab: Bevacizumab hade ingen klinisk signifikant effekt på de farmakokinetiska parametrarna av kapecitabin eller dess metaboliter i närvaro av oxaliplatin.

Födoämnesinteraktion

I alla kliniska studier har patienterna uppmanats att ta kapecitabin inom 30 minuter efter måltid. Eftersom nuvarande säkerhets- och effektdata är baserade på samtidigt födointag, rekommenderas att kapecitabin tas tillsammans med föda. Samtidigt födointag minskar absorptionshastigheten för kapecitabin (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor bör avrådas att bli gravida under behandling med kapecitabin. Om patienten blir gravid under behandling med kapecitabin måste patienten upplysas om de potentiella riskerna för fostret. En effektiv preventivmetod ska användas under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen med kapecitabin.

Baserat på genetiska toxicitetsfynd ska manliga patienter med fertila kvinnliga partners använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen med kapecitabin.

Graviditet

Det finns inga studier på gravida kvinnor som fått kapecitabin. Emellertid kan det antas att kapecitabin kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på djur orsakade kapecitabin embryodöd och teratogenicitet. Dessa fynd är förväntade effekter av fluoropyrimidinderivat. Kapecitabin är kontraindicerat vid graviditet.

Amning

Det är inte känt om kapecitabin utsöndras i human bröstmjolk. Inga studier har genomförts för att bedöma kapecitabins inverkan på mjölkproduktionen eller dess närvaro i human bröstmjolk. Hos diande möss återfanns avsevärda mängder av kapecitabin och dess metaboliter i mjölken. Eftersom den möjliga risken för att skada det ammande barnet är okänd, ska amning avbrytas vid behandling med kapecitabin och i 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om Capecitabine Orion och påverkan på fertiliteten. De pivotala studierna med Capecitabine Orion inkluderade fertila kvinnor och män endast om de gick med på att använda en acceptabel preventivmedelsmetod för att undvika graviditet under studieperioden och under en rimlig tid därefter.

I djurstudier observerades effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kapecitabin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kapecitabin kan orsaka yrsel, trötthet och illamående.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen för kapecitabin är baserad på data från över 3 000 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi, eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Säkerhetsprofilen för kapecitabin i monoterapi vid metastaserad bröstcancer, metastaserad kolorektalcancer och vid adjuvant behandling av koloncancer är jämförbar. Se avsnitt 5.1 för detaljer om större studier, inklusive studiedesign och betydelsefulla effektresultat.

De vanligaste rapporterade och/eller kliniskt relevanta behandlingsrelaterade biverkningarna var gastrointestinala störningar (framförallt diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, stomatit), handfotsyndromet (palmar-plantar erytrodysestesi), trötthet, asteni, anorexi, kardiotoxicitet, ökad njurdysfunktion hos patienter med redan nedsatt njurfunktion och trombos/embolism.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som av prövaren bedömts vara möjligt, troligt eller avlägset relaterade till administrering av kapecitabin är listade i tabell 4 för kapecitabin givet som monoterapi och i tabell 5 för kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Biverkningarna är indelade i följande frekvensintervall: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Kapecitabin i monoterapi

Tabell 4 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin i monoterapi baserat på en poolad analys av säkerhetsdata från tre större studier som inkluderade över 1 900 patienter (studie M66001, SO14695 och SO14796). Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp enligt den totala incidensen från den poolade analysen.

Tabell 4 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi

Organsystem	Mycket vanlig <i>Alla grader</i>	Vanlig <i>Alla grader</i>	Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 34) eller bedömd medicinskt relevant</i>	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
<i>Infektioner och infestationer</i>	-	Herpesvirus infektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion	Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit, Oral candidiasis, Influensa, Gastroenterit, Svampinfektion, Infektion, Tandabscess	
<i>Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad</i>	-	-	Lipom	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	-	Neutropeni, Anemi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Hemolytisk anemi, Förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio)/förlängd protrombintid	
<i>Immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet	Angioödem (sällsynt)
<i>Metabolism och nutrition</i>	Anorexi	Dehydrering, Viktnedgång	Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi	
<i>Psykiska störningar</i>	-	Sömnlöshet, Depression	Förvirringstillstånd, Panikattack, Sänkt stämningsläge, Minskad libido	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	-	Huvudvärk, Letargi, Yrsel, Paraestesi, Dysgeusi (smakrubbning)	Afasi, Försämrat minne, Ataxi, Synkopé, Balansrubbning, Känslrubbning, Perifer neuropati	Toxisk leukoencefalopati (mycket sällsynt)

Organsystem	Mycket vanlig <i>Alla grader</i>	Vanlig <i>Alla grader</i>	Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 34) eller bedömd medicinskt relevant</i>	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
<i>Ögon</i>	-	Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation	Försämrad synskärpa, Diplopi	Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av tårkanalen) (sällsynt), Korneal påverkan (sällsynt), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt)
<i>Öron och balansorgan</i>	-	-	Vertigo, Öronvärk	
<i>Hjärtat</i>	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi/infarkt, Förmaksflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, Hjärtklappning	Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), Torsade de pointes (sällsynt), Bradykardi (sällsynt), Vasospasm (sällsynt)
<i>Blodkärl</i>	-	Tromboflebit	Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	-	Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré	Lungemboli, Pneumotorax, Hemopty, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné	
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré, Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta	Gastrointestinal blödning, Förstoppning, Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet	Tarmobstruktion, Ascites, Enterit, Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastroesofageal refluxsjukdom, Kolit, Blod i avföringen	
<i>Lever och gallvägar</i>	-	Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden	Gulsot	Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt)

Organsystem	Mycket vanlig <i>Alla grader</i>	Vanlig <i>Alla grader</i>	Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 34) eller bedömd medicinskt relevant</i>	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
<i>Hud och subkutana vävnader</i>	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyperpigmentering, Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbing i pigmenteringen, Nagelförändringar	Blåsor, Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitetsreaktioner, Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura, Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome)	Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	-	Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi	Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet	
<i>Njurar och urinvägar</i>	-	-	Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	-	-	Vaginal blödning	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet, Asteni	Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstsmärta	Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur	

** Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktionen kan kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) med tiden leda till förlust av fingeravtryck (se avsnitt 4.4).

Kapecitabin i kombinationsbehandling:

Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3 000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanlig eller vanlig) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna och adderades endast då de observerats i tillägg till de biverkningar som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens jämfört med kapecitabin monoterapi (se tabell 4). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för kapecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för kapecitabin i monoterapi eller som rapporterats för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé).

Vissa av biverkningarna ses vanligen med kombinationsläkemedlet (t.ex. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertoni med bevacizumab) men en försämring genom användning av kapecitabin kan inte uteslutas.

Tabell 5 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i kombinationsbehandling i tillägg till dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än kapecitabin monoterapi

Organsystem	Mycket vanlig <i>Alla grader</i>	Vanlig <i>Alla grader</i>	Sällsynt/Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads- introduktionen)
<i>Infektioner och infestationer</i>	-	Herpes zoster, urinvägsinfektion, oral candidiasis, övre luftvägsinfektion, rinit, influensa, +infektion, oral herpes	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	+Neutropeni, +leukopeni, +anemi, +neutropen feber, trombocytopeni	Benmärgsdepression, +febril neutropeni	
<i>Immunsystemet</i>	-	Överkänslighet	
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperglykemi	
<i>Psykiska störningar</i>	-	Sömnrubbing, ångest	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Parestesi, dysestesi, perifer neuropati, perifer känselneuropati, dysgeusi, huvudvärk	Neurotoxicitet, tremor, neuralgi, överkänslighetsreaktioner, hypestesi	
<i>Ögon</i>	Ökad mängd tårvätska	Synstörning, torra ögon, smärta i ögonen, försämrad syn, dimsyn	
<i>Öron och balansorgan</i>	-	Tinnitus, hörselnedsättning	
<i>Hjärtat</i>	-	Förmaksflimmer, myokardischemi/infarkt	
<i>Blodkärl</i>	Ödem i nedre extremiteter, hypertoni, +embolism och trombos	Rodnad, hypotoni, hypertensiv kris, blodvallningar, flebit	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Halsont, farynx-dysestesi	Hicka, faryngolaryngeal smärta, dysfoni	
<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning, dyspepsi	Övre gastrointestinal blödning, munsår, gastrit, utspänd buk, gastroesofageal refluxsjukdom, oral smärta, dysfagi, rektal blödning, smärta i nedre delen av buken, oral dysestesi, oral parestesi, oral	

Organsystem	Mycket vanlig <i>Alla grader</i>	Vanlig <i>Alla grader</i>	Sällsynt/Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads- introduktionen)
		hypestesi, bukbesvär	
<i>Lever och gallvägar</i>	-	Onormal leverfunktion	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Alopeci, nagelpåverkan	Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi, artralgi, smärta i extremiteter	Smärta i käkarna, muskelkramper, trismus, muskelsvaghet	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Hematuri, proteinuri, sänkt kreatinin- clearance, dysuri	Akut njursvikt till följd av dehydrering (sällsynt)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Pyrexia, svaghet, +letargi, temperaturintolerans	Slemhinneinflammation, smärta i extremiteter, värk, frossbrytningar, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, +feber, infusionsrelaterad reaktion, reaktion vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället	
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	-	Kontusion	

⁺ För varje term har frekvensen baserats på biverkningar av alla grader. För termer markerade med ett ”+” är frekvensen baserad på biverkningar av grad 3–4. Biverkningar har adderats enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna med kombinationsbehandling.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hand-fot syndromet (se avsnitt 4.4):

Vid en kapecitabindos på 1 250 mg/m² två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 53 % till 60 % av HFS av alla grader i studier med kapecitabin i monoterapi (inkluderande studier vid adjuvant terapi vid koloncancer, behandling av metastaserad kolorektalcancer och behandling av bröstcancer) och en frekvens på 63 % sågs för gruppen behandlad med kapecitabin/docetaxel vid behandling av metastaserad bröstcancer. Vid en kapecitabindos på 1 000 mg/m² två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 22 % till 30 % av HFS av alla grader med kapecitabin i kombinationsterapi.

En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4 700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att HFS (alla grader) förekom hos 2 066 (43 %) patienter efter en mediantid på 239 [95 % KI 201, 288] dagar efter att behandling med kapecitabin inletts. Vid sammanslagning av alla studier var följande kovariater statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla HFS: ökande startdos av kapecitabin (gram), minskande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg), ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna, ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall), kvinnligt kön och bra ECOG funktionsstatus vid behandlingsstart (0 jämfört med ≥ 1).

Diarré (se avsnitt 4.4):

Kapecitabin kan inducera förekomsten av diarré, vilket har observerats hos upp till 50 % av patienterna.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4 700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla diarré: ökande startdos av kapecitabin (gram), ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall) och kvinnligt kön. Följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en minskad risk att utveckla diarré: ökande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg) och ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna.

Kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4):

I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 har följande biverkningar med en incidens lägre än 0,1 % varit förknippade med användningen av kapecitabin som monoterapi, baserat på en poolad analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier inkluderande 949 patienter (2 fas III och 5 fas II kliniska studier vid metastaserad kolorektalcancer och metastaserad bröstcancer): kardiomyopati, hjärtsvikt, plötslig död och ventrikulär extrasystole.

Encefalopati:

I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 och baserat på ovan poolade analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier var encefalopati också förknippat med användningen av kapecitabin som monoterapi med en incidens lägre än 0,1 %.

Exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter:

Vid fall av exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter har följande biverkningar rapporterats: ögonirritation, svullna ögon, hudutslag, huvudvärk, parestesi, diarré, illamående, irritation i magen och kräkning.

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.2):

En analys av säkerhetsdata hos patienter ≥ 60 år som behandlats med kapecitabin i monoterapi och en analys på patienter som behandlats med kombinationen kapecitabin och docetaxel visade en högre incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 och 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar jämfört med patienter < 60 års ålder. Patienter ≥ 60 år gamla som behandlades med kapecitabin plus docetaxel hade även fler tidiga avbrott från behandlingen på grund av biverkningar jämfört med < 60 år gamla patienter.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4 700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att ökande ålder (med 10 års intervall) var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Kön

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4 700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att kvinnligt kön var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2):

En analys av säkerhetsdata på patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi (kolorektalcancer) med nedsatt njurfunktion före behandling visade en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med normal njurfunktion (36 % för patienter utan nedsatt njurfunktion n = 268, mot 41 % med lätt n = 257 respektive 54 % med måttligt n = 59, nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt försämrad njurfunktion uppvisar en högre frekvens av dosreduktion (44 %) jämfört med 33 % och 32 % av patienter med normal eller lätt nedsatt njurfunktion och en ökning av tidiga behandlingsutsättningar (21 % utsättningar under de två första cyklerna) jämfört med 5 % och 8 % hos patienter med ingen respektive lätt njurfunktionsnedsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Manifestationerna av akut överdosering inkluderar illamående, kräkningar, diarré, mukositt, gastrointestinal irritation och blödning samt benmärgsdepression. Behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och understödande medicinsk behandling med syfte att korrigera de kliniska manifestationerna och att förhindra möjliga komplikationer som följd av dessa.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatika (antimetabolit), ATC-kod: L01BC06

Kapecitabin är ett icke-cytotoxiskt fluoropyrimidinkarboxamat, som är en oralt given prekursor till den cytotoxiska substansen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveras genom flera enzymatiska steg (se avsnitt 5.2). Det enzym som är involverat i den slutliga omvandlingen till 5-FU, tymidinofosforylas (ThyPase), finns i tumörvävnad, men också, vanligtvis i lägre nivåer, i frisk vävnad. I humana cancer xenograft-modeller har visats en synergistisk effekt av kapecitabin i kombination med docetaxel, vilket kan relateras till uppregleringen av tymidinofosforylas av docetaxel.

Det har visats att metabolismen av 5-FU via den anabola vägen blockerar metyleringsreaktionen av deoxyuridinsyra till tymidinsyra och därigenom stör syntesen av deoxyribonukleinsyra (DNA). Införlivandet av 5-FU leder också till hämning av RNA- och proteinsyntes. Då DNA och RNA är essentiella för celledelning och tillväxt kan effekten av 5-FU vara tymidinbrist vilken framkallar obalanserad celltillväxt och celledöd. Effekterna av DNA- och RNA-underskott är mest uttalad för snabbt prolifererande celler, som metaboliserar 5-FU med en högre hastighet.

Koloncancer och kolorektalcancer:

Adjuvant monoterapi med kapecitabin vid koloncancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1 987 patienter till behandling

med kapecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod, i 3-veckorscykler under 24 veckor) eller till 5-FU och leukovorin (Mayo Clinic-regim: 20 mg/m² leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m² 5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Kapecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensintervall 0,80–1,06). I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av kapecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad hazard ratios på 0,88 (95 % konfidensintervall 0,77–1,01; p = 0,068) respektive 0,86 (95 % konfidensintervall 0,74–1,01; p = 0,060). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox analys visades överlägsenhet för kapecitabin jämfört med bolus 5FU/LV. Följande faktorer var förspecificerade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att kapecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 0,849; 95 % konfidensintervall 0,739–0,976; p = 0,0212), så väl som för överlevnad (hazard ratio 0,828; 95 % konfidensintervall 0,705–0,971; p = 0,0203).

Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas 3 klinisk prövning hos patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (studie NO16968). I denna studie randomiserades 944 patienter till 3-veckors cykler under 24 veckor med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m² intravenös infusion under 2 timmar på dag 1 var tredje vecka); 942 patienter randomiserades till bolus 5-FU och leukovorin. Den primära analysen avseende sjukdomsfri överlevnad hos "intent-to-treat" populationen visade att XELOX var signifikant överlägset 5-FU/LV (HR=0,80, 95 % KI=[0,69; 0,93]; p = 0,0045). Sjukdomsfri överlevnad efter 3 år var 71 % för XELOX jämfört med 67% för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95 % KI=[0,67; 0,92]; p = 0,0024) för XELOX jämfört med 5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95 % KI=[0,72; 1,05]; p = 0,1486) vilket innebär en 13 % reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78 % för XELOX jämfört med 74 % för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21 %) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9 %) hos "intent-to-treat"-populationen.

Monoterapi med kapecitabin vid metastaserad kolorektalcancer

Data från två identiskt designade, multicenter, randomiserade, kontrollerade fas III kliniska prövningar (SO14695; SO14796) stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad kolorektalcancer. I dessa studier randomiserades 603 patienter till behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod vilket gavs i 3-veckors cykler). 604 patienter randomiserades till behandling med 5-FU och leukovorin (Mayo regim: 20 mg/m² leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m² intravenöst bolus 5-FU, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 25,7 % (kapecitabin) jämfört med 16,7 % (Mayo regim); p < 0,0002. Mediantiden till progression var 140 dagar (kapecitabin) jämfört med 144 dagar (Mayo regim). Medianöverlevnaden var 392 dagar (kapecitabin) jämfört med 391 dagar (Mayo regim). För närvarande finns inga jämförande data tillgängliga på kapecitabin i monoterapi vid kolorektalcancer jämfört med kombinationsregimer givet som första linjens behandling.

Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del i

vilken 1 401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 6 för behandlingsregimer.

Tabell 6: Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdos	Schema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² intravenöst 2 tim	Oxaliplatin på dag 1, varannan vecka Leukovorin på dag 1 och 2, varannan vecka 5-fluorouracil IV bolus/infusion, vardera på dag 1 och 2, varannan vecka
	Leukovorin	200 mg/m ² intravenöst 2 tim	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intravenöst bolus, följt av 600 mg/m ² intravenöst 22 tim	
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg intravenöst 30–90 min	Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² intravenöst 2 tim	Oxaliplatin på dag 1, var tredje vecka Kapecitabin oralt två gånger dagligen i 2 veckor (följt av 1 vecka utan behandling)
	Kapecitabin	1 000 mg/m ² oralt två gånger dagligen	
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenöst 30–90 min	Dag 1, före XELOX, var tredje vecka
5-Fluorouracil: intravenös bolusinjektion direkt efter leukovorin			

I den övergripande jämförelsen visades likvärdighet (non-inferiority) mellan XELOX-grupperna jämfört med FOLFOX-4-grupperna avseende progressionsfri överlevnad i den utvärderingsbara patientpopulationen och i ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 7). Resultaten indikerar att XELOX är likvärdigt med FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 7). En jämförelse mellan XELOX plus bevacizumab jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab var en förspecificerad exploratorisk analys. I denna jämförelse av behandlingssubgrupper var XELOX plus bevacizumab likvärdigt jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab avseende progressionsfri överlevnad (hazard ratio 1,01; 97,5 % KI 0,84–1,22). Medianuppföljningen vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat” populationen var 1,5 år; data från analyser efter ytterligare 1 års uppföljning är också inkluderade i tabell 7. Analysen av PFS under pågående behandling bekräftade emellertid inte resultaten från den generella PFS- och OS-analysen: hazard ratio för XELOX jämfört med FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % KI 1,07–1,44. Även om känslighetsanalyser visar att skillnader i behandlingsschema och tidpunkten för utvärdering av tumören påverkar PFS-analysen under pågående behandling, har en fullständig förklaring till detta resultat inte hittats.

Tabell 7: Viktiga effektresultat för “non-inferiority” analysen av studie NO16966

PRIMÄR ANALYS			
	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)	
Population	Mediantid till händelse (dagar)		HR (97,5 % KI)
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Överlevnad			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)

ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING			
Population	Mediantid till händelse (dagar)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Överlevnad			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population

I en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) studerades effekten av användningen av kapecitabin vid en startdos av 1 000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n = 410) eller kombinationsbehandling (n = 410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m² på dag 1) och i tredje linjen kombination med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid till progressionsfri överlevnad i "intent-to-treat"-populationen 5,8 månader (95 % KI 5,1–6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % KI 7,0–8,3 månader; p = 0,0002) för XELIRI. Detta var kopplat till en ökad förekomst av gastrointestinal toxicitet och neutropeni under första linjens behandling med XELIRI (26 % för XELIRI och 11 % för första linjens behandling med kapecitabin).

XELIRI har jämförts med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserade studier på patienter med metastaserad kolorektalcancer. XELIRI-regimerna inkluderade kapecitabin 1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar av en 3 veckors cykel kombinerad med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den största studien (BICC-C studien) randomiserades patienterna till att i en öppen del av studien antingen få FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mFOLFOX) (n = 145) eller XELIRI (n = 141) och därefter randomiserades de till dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 7,6 månader för FOLFIRI, 5,9 månader för mFOLFOX (p = 0,004 för jämförelsen med FOLFIRI) och 5,8 månader för XELIRI (p = 0,015). Medianöverlevnaden var 23,1 månader för FOLFIRI, 17,6 månader för mFOLFOX (p = 0,09) och 18,9 månader för XELIRI (p = 0,27). Patienter som behandlades med XELIRI upplevde betydligt mer gastrointestinal toxicitet jämfört med FOLFIRI (diarré 48 % för XELIRI och 14 % för FOLFIRI).

I EORTC-studien randomiserades patienter att antingen få FOLFIRI (n = 41) eller XELIRI (n = 44) i en öppen del och därefter randomiserades de till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad och överlevnad var kortare för XELIRI jämfört med FOLFIRI (progressionsfri överlevnad 5,9 månader jämfört med 9,6 månader och överlevnad 14,8 månader jämfört med 19,9 månader), dessutom rapporterades en betydligt högre förekomst av diarré hos patienterna som fick XELIRI (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

I studien som publicerades av Skof et al randomiserades patienterna till att antingen få FOLFIRI eller XELIRI. Responsfrekvensen var 49 % i XELIRI-gruppen och 48 % i FOLFIRI-gruppen (p = 0,76). Vid slutet av behandlingen var 37 % av patienterna i XELIRI-gruppen och 26 % av patienterna i FOLFIRI-gruppen utan tecken på sjukdomen (p = 0,56). Toxicitet var jämförbar mellan behandlingarna med undantag för neutropeni som rapporterades mer frekvent hos patienter behandlade med FOLFIRI.

Monatgnani et al använde resultaten från ovanstående tre studier för att göra en övergripande analys av randomiserade studier som jämfört behandlingsregimer med FOLFIRI och XELIRI vid behandling av metastaserad kolorektalcancer. En signifikant minskning av risken för progression förknippades

med FOLFIRI (HR, 0,76; 95 % KI, 0,62–0,95; $p < 0,01$), ett resultat som delvis berodde på låg tolerans för den behandlingsregim av XELIRI som användes.

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämförde FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad gäller progressionsfri överlevnad eller överlevnad. Patienterna randomiserades att antingen få FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, $n = 167$) eller XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, $n = 166$). För Arm-B, använde XELIRI-regimen kapecitabin 1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar + irinotekan 250 mg/m² på dag 1. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var för FOLFIRIbevacizumab respektive XELIRI-bevacizumab 10,0 månader respektive 8,9 månader; $p = 0,64$, överlevnad var 25,7 månader respektive 27,5 månader; $p = 0,55$ och responsfrekvens var 45,5 % för 21 FOLFIRI-Bev respektive 39,8 % för XELIRI-Bev; $p = 0,32$. Patienter som behandlades med XELIRI + bevacizumab rapporterade en signifikant högre incidens av diarré, febril neutropeni och hand-fotsyndrom än patienter som behandlades med FOLFIRI + bevacizumab med en signifikant ökning av uppskjuten behandling, dosreduktioner och behandlingsutsättning.

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 120 patienter randomiserades till behandling med en modifierad XELIRI-regim med kapecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30–90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 127 patienter randomiserade till behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30–90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Behandlingssvaren efter en genomsnittlig uppföljningstid av studiepopulationen på 26,2 månader visas nedan:

Tabell 8 Viktiga effekter resultat för AIO KRK studien

	XELOX + bevacizumab (ITT: N = 127)	Modifierad XELIRI+ bevacizumab (ITT: N = 120)	Hazard ratio 95 % KI p-värde
Progressionsfri överlevnad efter 6 månader			
ITT	76 %	84 %	-
95% KI	69–84 %	77–90 %	
Median progressionsfri överlevnad			
ITT	10.4 månader	12.1 månader	0.93
95% KI	9.0–12.0	10.8–13.2	0.82–1.07 p = 0.30
Medianöverlevnad			
ITT	24.4 månader	25.5 månader	0.90
95 % KI	19.3–30.7	21.0–31.0	0.68–1.19 p = 0.45

Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-III prövning (NO16967) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. I denna studie randomiserades 627 patienter med metastaserad kolorektalcancer, som tidigare fått behandling med irinotekan i kombination med en fluoropyrimidinbehandling som första linjens terapi, till behandling med XELOX eller FOLFOX-4. För doseringsschema för XELOX och FOLFOX-4 (utan tillägg av placebo eller bevacizumab), se tabell 6. XELOX visade sig vara likvärdigt (non-inferior) till FOLFOX-4 avseende progressionsfri överlevnad i per-protokoll populationen och ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 9). Resultaten indikerar att XELOX motsvarar FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 9). Mediantiden för

uppföljning vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat”-populationen var 2,1 år; data från analyser efter ytterligare 6 månaders uppföljning är också inkluderade i tabell 10.

Tabell 9: Viktiga effektresultat för “non-inferior” analys av studie NO16967

PRIMÄR ANALYS			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Population	Mediantid till händelse (dagar)		HR (95 % KI)
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGARE 6 MÅNADERS UPPFÖLJNING			
Population	Mediantid till händelse (dagar)		HR (95% KI)
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Avancerad ventrikelcancer:

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie på patienter med avancerad ventrikelcancer stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (ML17032). I denna studie randomiserades 160 patienter till behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod) och cisplatin (80 mg/m² som en 2-timmars infusion var tredje vecka). Totalt 156 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (800 mg/m² per dag, kontinuerlig infusion dag 1 och 5 var tredje vecka) och cisplatin (80 mg/m² som en 2-timmars infusion dag 1 var tredje vecka). I per-protokollanalysen var kapecitabin i kombination med cisplatin likvärdig (non-inferior) med 5-FU i kombination med cisplatin med avseende på progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63–1,04). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,6 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 5,0 månader (5-FU + cisplatin). Hazard ratio för överlevnad var likvärdigt med hazard ratio för progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Medianöverlevnaden var 10,5 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 9,3 månader (5-FU + cisplatin).

Data från en randomiserad multicenter fas III-studie, som jämförde kapecitabin med 5-FU och oxaliplatin med cisplatin hos patienter med avancerad ventrikelcancer, stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (REAL-2). I denna studie randomiserades 1 002 patienter i en 2x2 faktoriell design till en av följande 4 behandlingsgrupper:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka) och 5-FU (200 mg/m² dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m² två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och 5-FU (200 mg/m² dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).

- EOX: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m² två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).

De primära effektanalyserna i per-protokoll populationen avseende överlevnad visade att kapecitabin var likvärdig (non-inferiority) med 5-FU-baserade behandlingsregimer (hazard ratio 0,86; 95 % KI 0,8 - 0,99) och att oxaliplatinbaserade regimer var likvärdiga med cisplatinbaserade regimer (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80 - 1,1). Medianöverlevnaden var 10,9 månader för kapecitabinbaserade regimer och 9,6 månader för 5-FU-baserade regimer. Medianöverlevnaden var 10,0 månader för cisplatinbaserade regimer och 10,4 månader för oxaliplatinbaserade regimer.

Kapecitabin har även använts i kombination med oxaliplatin vid behandling av avancerad ventrikelcancer. Studier med kapecitabin som monoterapi tyder på att kapecitabin har aktivitet vid avancerad ventrikelcancer.

Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys

En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stödjer att kapecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3 097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande kapecitabin och 3 047 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95 % KI: 671; 745) hos patienter behandlade med regimer innehållande kapecitabin och 683 dagar (95 % KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Hazard ratio för överlevnad var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande kapecitabin är likvärdig (non-inferior) med behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

Bröstcancer

Kombinationsterapi med kapecitabin och docetaxel vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning stödjer användningen av kapecitabin i kombination med docetaxel för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytotoxisk kemoterapi, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod) och docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). Överlevnaden var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel ($p = 0,0126$).

Medianöverlevnaden var 442 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6 % (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 29,7 % (enbart docetaxel); $p = 0,0058$. Tiden till progression var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel ($p < 0,0001$). Mediantiden till progression var 186 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Monoterapi med kapecitabin efter terapivikt med taxaner, och/eller antracyklininnehållande kemoterapi, och i fall där antracyklinbehandling inte är lämplig

Data från två multicenter, fas II kliniska prövningar stödjer användningen av kapecitabin i monoterapi för behandling av patienter som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller för vilka ytterligare antracyklinterapi ej är indicerad. I dessa studier har totalt 236 patienter behandlats med kapecitabin (1 250 mg/m² 2 ggr dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). De totala objektiva responsfrekvenserna (bedömt av prövare) var 20 % (den första studien) och 25 % (den andra). Mediantiden till progression var 93 och 98 dagar. Medianöverlevnaden var 384 och 373 dagar.

Samtliga indikationer

En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4 700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att patienter som behandlades med kapecitabin och som utvecklade hand-fotsyndrom (HFS) hade en längre total överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade HFS: medianöverlevnad 1 100 dagar (95 % KI 1 007–1 200) jämfört med 691 dagar (95 % KI 638;754) med ett hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56–0,66).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller kapecitabin, för alla grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom av kolon och rektum, ventrikeladenokarcinom och bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kapecitabin har bestämts i ett dosintervall av 502–3 514 mg/m²/dag. Parametrarna för kapecitabins metaboliter, 5'-DFCR (5' deoxy 5-fluorocytidin) och 5'-DFUR (5' deoxy 5-fluorouridin), undersökta på dag 1 och 14 var desamma. AUC för 5-FU var 30–35 % högre dag 14. Vid dosreduktion av kapecitabin minskar den systemiska tillgängligheten av 5-FU mer än proportionellt till dosen, på grund av en icke-linjär farmakokinetik av den aktiva metaboliten.

Absorption

Vid oral administrering absorberas kapecitabin snabbt och fullständigt varefter en omfattande omvandling sker till de två metaboliterna, 5'-DFCR och 5'-DFUR. Administrering tillsammans med föda minskar absorptionshastigheten av kapecitabin men ger bara liten effekt på AUC för 5'-DFUR och på AUC för den följande metaboliten 5-FU. Vid dosen 1 250 mg/m² intagen efter måltid på behandlingens 14:e dag var den högsta plasmakoncentrationen (C_{max} i µg/ml) följande; kapecitabin = 4,67; 5'-DFCR = 3,05; 5'-DFUR = 12,1; 5-FU = 0,95 och för FBAL = 5,46. Tiden till den högsta plasma koncentration (T_{max} i timmar) var för kapecitabin 1,50; 5'-DFCR 2,00; 5'-DFUR 2,00; 5-FU 2,00 och för FBAL 3,34. AUC_{0-∞} värdena (i µg·h/ml) var för kapecitabin 7,75; 5'-DFCR 7,24; 5'-DFUR 24,6; 5-FU 2,03 och för FBAL 36,3.

Distribution

Studier med human plasma *in vitro* har fastställt att 54 % av kapecitabin, 10 % av 5'-DFCR, 62 % av 5'-DFUR och 10 % av 5-FU är proteinbundet, framförallt till albumin.

Metabolism

Kapecitabin metaboliseras först av karboxylesteras i levern till 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR), vilken sedan omvandlas till 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) av cytidindeaminas som finns i framförallt lever och tumörvävnad. Ytterligare katalytisk aktivering av 5'-DFUR sker sedan genom tymidinfosforylas. De enzymer som är involverade i den katalytiska aktiveringen finns i tumörvävnad men också i vanligtvis lägre nivåer i frisk vävnad. Den sekventiella enzymatiska biotransformationen av kapecitabin till 5-FU leder till högre koncentrationer av 5-FU i tumörceller. För kolorektaltumörer verkar bildandet av 5-FU till stor del ske i stromaceller i tumören. Efter oral administrering av kapecitabin till patienter med kolorektalcancer var förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i kolorektal tumör och i närliggande vävnad 3,2 (spridning från 0,9 till 8,0). Förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i tumör och i plasma var 21,4 (spridning från 3,9 till 59,9, n = 8) medan förhållandet mellan förekomst i frisk vävnad och i plasma var 8,9 (spridning från 3,0 till 25,8, n = 8). Aktiviteten hos tymidinfosforylas har uppmätts och var 4 gånger större i primär kolorektal tumör än i angränsande normal vävnad. Enligt immunhistokemiska studier tycks tymidinfosforylas till stor del vara lokaliserad till stromaceller i tumören.

Via enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) kataboliseras 5-FU vidare till det avsevärt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoro-ureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av β -ureidopropionas till α -fluoro- β -alanin (FBAL), vilken utsöndras i urinen. Det hastighetsbegränsande steget är aktiviteten av dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD). Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet för kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eliminering

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$ i timmar) för kapecitabin var 0,85 timmar, 5'-DFCR 1,11 timmar, 5'-DFUR 0,66 timmar, 5-FU 0,76 timmar och för FBAL 3,23 timmar. Kapecitabin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen. 95,5 % av en given kapecitabindos återfinns i urinen. Fekal utsöndring är minimal (2,6 %). Huvudmetaboliten som utsöndras i urin är FBAL vilken utgör 57 % av en given dos. Ungefär 3 % av en given dos utsöndras i urin oförändrat.

Kombinationsbehandling

Fas I studier för utvärdering av effekten av kapecitabin på antingen docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av kapecitabin på docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel eller paklitaxel på 5'-DFURs farmakokinetik.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes efter behandling av 505 patienter med kolorektal cancer med kapecitabin doserat 1 250 mg/m² 2 gånger dagligen. Kön, förekomst av levermetastaser före behandling, skattning enligt Karnofsky, totalbilirubin, serum albumin, ASAT och ALAT hade ingen statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken av 5'-DFUR, 5-FU och FBAL.

Patienter med nedsatt leverfunktion pga levermetastaser: Enligt en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen p.g.a. levermetastaser kan biotillgängligheten av kapecitabin och exponeringen av 5-FU öka jämfört med hos patienter utan leverfunktionsnedsättning. Det finns inga farmakokinetiska data på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Baserat på en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion, finns inga tecken på att kreatininclearance påverkar farmakokinetiken av intakt läkemedel och 5-FU. Kreatininclearance visade sig påverka den systemiska biotillgängligheten av 5'-DFUR (ökning av AUC med 35 % när kreatininclearance minskar med 50 %) och av FBAL (ökning av AUC med 114 % när kreatininclearance minskar med 50 %). FBAL är en metabolit utan antiproliferativ aktivitet.

Äldre: En populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade patienter med en stor åldersspridning (27–86 år) av vilka 234 (46 %) var 65 år eller äldre visade att åldern inte hade någon påverkan på farmakokinetiken av 5'-DFUR och 5-FU. AUC för FBAL ökade med åldern (en 20 %-ig ökning av åldern resulterar i en 15 %-ig ökning av AUC för FBAL). Denna ökning är troligen beroende på en förändring av njurfunktionen.

Etniska faktorer: Efter en oral administrering av 825 mg/m² kapecitabin 2 gånger dagligen under 14 dagar erhöll patienter av japanskt ursprung (n = 18) C_{max} och AUC för kapecitabin som var 36 % respektive 34 % lägre jämfört med kaukasiska patienter (n = 22). Japanska patienter hade också ca 25 % lägre C_{max} respektive 34 % lägre AUC för FBAL än kaukasiska patienter. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är okänd. Inga signifikanta skillnader förekom efter exponering av andra metaboliter (5'-DFCR, 5'-DFUR och 5-FU).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på Cynomolgusapor och möss med daglig oral dosering av kapecitabin visade toxiska effekter på de gastrointestinala, lymfoida och hematopoetiska systemen, typiska för fluoropyrimidiner. Denna toxicitet var reversibel. Hudtoxicitet, karakteriserad av degenerativa/regressiva förändringar, observerades med kapecitabin. Kapecitabin saknade lever- eller CNS-toxicitet. Kardiovaskulär toxicitet (t.ex. PR-och QT-intervall förlängning) kunde påvisas hos Cynomolgusapor efter intravenös administrering (100 mg/kg) men ej vid upprepad oral dosering (1 379 mg/m² dagligen).

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss uppvisade inga tecken på karcinogena egenskaper hos kapecitabin. Standardstudier avseende fertilitet visade nedsättning av fertiliteten hos honmöss som fick kapecitabin. Denna effekt var emellertid reversibel efter en läkemedelsfri period. Dessutom förekom i en 13 veckors studie atrofiska och degenerativa förändringar i reproduktiva organ hos hanmöss. Dessa effekter var reversibla efter en läkemedelsfri period (se avsnitt 4.6).

I studier avseende embryotoxicitet och teratogenicitet på möss noterades dosrelaterade ökning i fosterresorption och teratogenicitet. Hos apor noterades missfall och embryodöd vid höga doser men det fanns inga tecken på teratogenicitet.

Kapecitabin visade ingen mutagenicitet *in vitro* i bakterier (Ames test) eller i djurceller (kinesiska hamster V79/HPRT genmutationstest). I likhet med andra nukleosidanaloger (d.v.s. 5-FU) var kapecitabin clastogent på humana lymfocyter (*in vitro*) och en positiv trend sågs vid mikrokärntest på benmärg hos möss (*in vivo*).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos
Talk
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

Aluminium/aluminium blister: 3 år
PVC/PVdC-aluminium blister: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Aluminium/aluminium blister: Inga särskilda förvaringsanvisningar.
PVC/PVdC-aluminium blister: Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium eller PVC/PVdC-aluminium blister innehållande 10 stycken filmdragerade tabletter per blister i förpackningsstorlekar om 30, 60 eller 120 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Rutiner för säker hantering av cytotoxiska läkemedel ska följas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: 31391
500 mg: 31392

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:
5.3.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.2.2021