

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine medac 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Capecitabine medac 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Capecitabine medac 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

Capecitabine medac 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Capecitabine medac 150 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg vedetöntä laktoosia.

Capecitabine medac 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

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

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Capecitabine medac on tarkoitettu käytettäväksi:

- liitännäishoitona potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti luokan III (Dukesin C-luokka) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).
- metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).
- ensivaiheen yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).
- yhdistelmähoitona dosetakselin (ks. kohta 5.1) kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, kun sytotoksinen solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Aikaisempiin hoitoihin on kuuluttava antrasykliini.

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

Capecitabine medacia tulisi käyttää ainoastaan antineoplastisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kaikkien potilaiden huolellinen tarkkailu on suositeltavaa ensimmäisen hoitosyklin aikana.

Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei enää siedä hoitoa. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan Capecitabine medacin aloitusannoksista 1 250 mg/m<sup>2</sup> ja 1 000 mg/m<sup>2</sup> esitetään vastaavasti taulukoissa 1 ja 2.

### Annostus

Suosittelava annostus (ks. kohta 5.1):

#### Monoterapia

##### *Paksusuoli-, kolorektaali- ja rintasyöpä*

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

#### Yhdistelmähoito

##### *Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä*

Yhdistelmähoitossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on pienennettävä 800–1 000 mg /m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Annosteltaessa lääkettä jatkuvasti annosta alennetaan 625 mg:aan/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoitossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, kun hoitoon on yhdistetty irinotekaaniansos 200 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1. Bevasitsumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinin ja sislplatiinin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi saada esilääkityksenä riittävä nesteytys sekä antiemeettejä ennen sislplatiinin antoa sislplatiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä suositellaan potilaille, jotka saavat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoidon hoitosuositus on 6 kuukautta.

#### Rintasyöpä

Yhdistelmähoitona dosetakselin kanssa suositeltu kapesitabiinin aloitusannos metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, ja dosetakselin annos 75 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi käyttää esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen dosetakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät dosetakselin valmisteyhteenvedosta.

### Capecitabine medacin annoksen laskeminen

Taulukko 1. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin aloitusannoksesta 1 250 mg/m<sup>2</sup>

	Annostasotaso 1 250 mg/m <sup>2</sup> (2 kertaa vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1 250 mg/m <sup>2</sup>	Tablettien (150 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kertaannosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)		Alennettu annos (75 %) 950 mg/m <sup>2</sup>	Alennettu annos (50 %) 625 mg/m <sup>2</sup>
Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Kerta-annos (mg)	150 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	2	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

Taulukko 2. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin aloitusannoksesta 1 000 mg/m<sup>2</sup>

	Annostasotaso 1 000 mg/m <sup>2</sup> (2 kertaa vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1 000 mg/m <sup>2</sup>	Tablettien (150 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kertaannosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)		Alennettu annos (75 %) 750 mg/m <sup>2</sup>	Alennettu annos (50 %) 500 mg/m <sup>2</sup>
Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Kerta-annos (mg)	150 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

### Annoksen säätäminen hoidon aikana

#### *Yleistä*

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

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

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

\* Luokituksena käytettiin ”National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity (versio 1)” -luokitusta (Kanadan kansallisen syöpäinstituutin kliinisen tutkimusryhmän tavallisten haittavaikutusten luokitus) tai ”Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program US National Cancer Institute (versio 4.0)” -luokitusta. Käsi-jalkaoireyhtymä ja hyperbilirubinemia, katso kohta 4.4.

### *Hematologia*

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

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

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

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

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitojakson aikana esiintyviä toksisuusoireita kapesitabiiniin liittyvinä, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa ja toisen lääkevalmisteiden annosta säätää kyseisen valmisteiden valmisteyhteenvetöiden mukaisesti.

Jos muut lääkevalmisteet on lopetettava pysyvästi, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa, sitten kun

edellytykset kapesitabiinin uudelleen aloittamiselle ovat olemassa.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja kaikilla erityisryhmillä.

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

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

*Annoksen säätäminen erityisryhmiä varten*

*Maksan vajaatoiminta*

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

*Munuaisten vajaatoiminta*

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

*Iäkkäät*

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

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

- *Yhdistelmähoidossa dosetakselin kanssa:* yli 60-vuotiailla potilailla on havaittu lisääntynyt määrä asteen III ja IV hoitoon liittyviä haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyviä, vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1). Yli 60-vuotiaille potilaille suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (950 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa). Jos yli 60-vuotiailla potilailla ei havaita toksisuutta, kun heitä on hoidettu kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmällä käyttäen kapesitabiinin pienennettyä aloitusannosta, voidaan kapesitabiinin annosta asteittain varovaisesti nostaa 1 250 mg:aan/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

*Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Capecitabine medac -valmistetta pediatriksille potilaille paksusuolisyövän, kolorektaalisyövän, mahasyövän ja rintasyövän hoidossa.

*Antotapa*

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

### 4.3 Vasta-aiheet

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Annostusta rajoittavat toksisuusoireet

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

#### Ripuli

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

#### Nestevajaus

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

#### Käsi-jalkaoireyhtymä

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

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

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

Asteen III käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen ihon vetistävänä hilseilyinä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan elämää, niin ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen käsi-jalkaoireyhtymä (asteen II tai vaikeampiasteinen) voi lopulta johtaa sormenjälkien häviämiseen, mikä voi haitata potilaan tunnistamista. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lieviytyvät I-asteisiksi. Asteen III käsi-jalkaoireyhtymän jälkeen tulisi kapesitabiini-annoksia jatkossa alentaa. Käytettäessä kapesitabiinia ja sisplatiinia yhdistelmähoitona, B6-vitamiinin (pyridoksiini) käyttöä ei suositella käsi-jalkaoireyhtymän oireenmukaiseen tai sekundaariseen profylaktiseen hoitoon, koska joidenkin julkaisujen mukaan se saattaa heikentää sisplatiinin tehoa. Siitä on jonkin verran näyttöä, että dekspantenoli tehoaa kapesitabiinia saavilla potilailla käsi-jalkaoireyhtymän estohoitona.

#### Sydäntoksisuus

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

#### Hypo- tai hyperkalsemia

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

#### Keskus- tai ääreishermoston sairaudet

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

#### Diabetes mellitus tai elektrolyyttitasapainohäiriöt

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

#### Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla

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

#### Brivudiini

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

#### Maksan vajaatoiminta

Ei ole tietoa lääkkeen käytön turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Siksi potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tarkoin kapesitabiinihoidon aikana riippumatta siitä, onko heillä maksametastaaseja vai ei. Jos bilirubiiniarvot

lääkehoidon myötä nousevat yli 3 x ULN:n (ULN = viitealueen yläraja) tai jos maksan aminotransferaasiarvot (ALAT, ASAT) nousevat yli 2,5 x ULN:n, on kapesitabiinihoito heti keskeytettävä. Hoitoa kapesitabiinimonoterapialla voidaan jatkaa, kun bilirubiiniarvot ovat laskeneet  $\leq 3,0$  x ULN tai kun maksan aminotransferaasiarvot ovat laskeneet  $\leq 2,5$  x ULN.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puutos

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

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

#### Täydellinen DPD-puutos

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

#### Osittainen DPD-puutos

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

#### DPD-puutoksen testaaminen

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

Munuaisten vajaatoiminta voi johtaa veren urasiilipitoisuuden suurentumiseen, johon liittyy väärän DPD:n puutoksen diagnoosin riski potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Kapesitabiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### DPD-puutoksen genotyypinen luonnehdinta

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

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

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



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

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

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

#### DPD-puutoksen fenotyypinen luonnehdinta

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

Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason  $\geq 16$  ng/ml ja  $< 150$  ng/ml katsotaan indikoivan DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason  $\geq 150$  ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilipitoisuutta on tulkittava varoen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. edellä oleva kohta ”DPD:n puutoksen testaaminen”).

#### Silmäkomplikaatiot

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

#### Vaikea-asteiset ihoreaktiot

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

#### Apuaineet

Lääke sisältää apuaineena vedetöntä laktoosia, siksi 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 kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Capecitabine medac -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 muun samanaikaisen lääkityksen kanssa

##### Brivudiini

Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta on kuvattu brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri) välillä. Yhteisvaikutus on seurausta brivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta, mikä johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun. Tämä yhteisvaikutus voi mahdollisesti olla kuolemaan johtava. Siksi brivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti kapesitabiinin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Brivudiinin annostelun

päätymisen ja kapesitabiinin annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tuntia viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

#### Sytokromi P-450 2C9 (CYP2C9) –substraattit

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

#### Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaissilla

Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariinijohdannaista antikoagulanttia (esim. varfariinia tai fenprokumonia) samanaikaisesti. Nämä muutokset ilmaantuivat useiden päivien ja jopa useiden kuukausien kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta, joissakin tapauksissa vasta kuukauden kuluessa kapesitabiinihoidon päätymisestä.

Kliinisessä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa varfariinin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen kapesitabiinihoito nosti S-varfariinin AUC-arvoa 57 %:lla ja INR-arvoa 91 %:lla. Koska R-varfariinin metabolia ei muuttunut, tulokset osoittavat, että kapesitabiini vaikuttaa isotsyymiin 2C9, mutta ei isotsyymeihin 1A2 ja 3A4. Kapesitabiinia ja kumariinijohdannaista antikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametrejä (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiannosta tulisi säätää niiden mukaan.

#### Fenytoiini

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

#### Foliinihappo/foolihappo

Kapesitabiinin ja foliinihapon yhdistelmä tutkimus antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikkaan. Foliinihapolla on kuitenkin merkitystä kapesitabiinin farmakodynamiikalle ja foliinihappo saattaa lisätä sen toksisuutta, sillä kun kapesitabiinia annetaan yksinään, sen korkein siedetty annos (= MTD) jaksoittaista annostusta käytettäessä on 3 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk MTD:n ollessa vain 2 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yhdessä foliinihapon kanssa (30 mg kahdesti päivässä suun kautta). Lisääntynyt toksisuus saattaa olla oleellista siirryttäessä 5-FU/LV-hoidosta kapesitabiinihoitoon. Tämä saattaa olla foliinihapon ja foolihapon samankaltaisuuden vuoksi oleellista myös käytettäessä foolihappolisää folaattipuutukseen.

#### Antasidit

Alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidin vaikutusta kapesitabiinin farmakokinetiikkaan on tutkittu. Plasman kapesitabiinin ja yhden sen metaboliitin (5'-DFCR) pitoisuuksien pieni nousu todettiin, mutta kolmeen päämetaboliittiin eli 5'-deoksi-5-fluorouridiiniin, (5'-DFUR), 5-FU:hun ja  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alaniiniin (FBAL) antasidilla ei ollut vaikutusta.

#### Allopurinoli

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

#### Interferonialfa

Kapesitabiinin MTD oli 2 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferonialfa-2a:n (3 milj. IU/m<sup>2</sup>/vrk) kanssa MTD:n ollessa 3 000 mg/m<sup>2</sup>/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yksinään.

#### Sädehoito

Korkein siedetty annos käytettäessä pelkkää kapesitabiinia jaksoittaisena hoitona on 3 000 mg/m<sup>2</sup> vuorokaudessa. Kun kapesitabiini yhdistetään sädehoitoon peräsuolisyövässä, kapesitabiinin korkein

siedetty annos on 2 000 mg/m<sup>2</sup> vuorokaudessa käytettäessä jatkuvaa annostusta tai annettaessa sitä päivittäin maanantaista perjantaihin kuuden viikon sädehoitokuurin aikana.

#### Oksaliplatiini

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

#### Bevasitsumabi

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

#### Lääke-ruokainteraktiot

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/miesten ja naisten ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa kapesitabiini-hoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiini-hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettava 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 luotettava ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kapesitabiinin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 3 000 potilaan aineistoon, jossa kapesitabiinia on annettu joko monoterapiana tai yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheessa. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja paksusuolisyövän liitännäishoidossa. Päättökimusten yksityiskohdat, kuten tutkimusasetelma ja tärkeimmät tulokset tehon osalta, on esitetty kohdassa 5.1.

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

#### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkija on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai epätodennäköiseksi. Vastaavasti taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoidon haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa eri kemoterapiahoitoissa. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 4 esitetään kapesitabiinimonoterapiaan liittyneet haittavaikutukset, jotka perustuvat kolmen päättökimuksen ja yli 1 900 potilaan turvallisuustietojen yhdistettyyn analyysiin (tutkimukset M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyysluokkaan haittavaikutusten kokonaisuusintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Melko harvinainen</b> <i>Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3 - 4) tai lääketieteellisesti merkittävä</i>	<b>Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)</b>
<i>Infektiot</i>	–	Herpesvirusinfektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden tulehdus	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidiaasi, influenssa, gastroenteriitti, sieninfektio, infektiot, hampaan absessi	–
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	–	–	Rasvakasvain	–

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Melko harvinainen</b> <i>Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3 - 4) tai lääketieteellisesti merkittävä</i>	<b>Harvinainen/ Hyvin harvinainen</b> <b>(valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	–	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulositytopenia, trombositytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/pidentynyt protrombiiniaika	–
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	–	Yliherkkyys	Angioedeema (harvinainen)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Anoreksia	Dehydraatio, painon lasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun häiriöt, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	–
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	–	Unettomuus, depressio	Sekavuustila, paniikkikohtaus, mielialan lasku, libidon lasku	–
<i>Hermosto</i>	–	Päänsärky, letargia, huimaus, parestesiat, makuhäiriö	Afasia, muistin huononeminen, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriö, tuntoaistin häiriö, perifeerinen neuropatia	Toksinen leuko- enkefalopatia (hyvin harvinainen)
<i>Silmät</i>	–	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sidekalvotulehdus, silmien ärsytys	Alentunut näöntarkkuus, diplopia	Kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvotulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvotulehdus (harvinainen)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	–	Huimaus, korvasärky	–

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Melko harvinainen</b> <i>Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3 - 4) tai lääketieteellisesti merkittävä</i>	<b>Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)</b>
<i>Sydän</i>	–	–	Epästabiili angina pectoris, angina pectoris, myokardiaalinen iskemia, eteisvärinä, rytmihäiriö, takykardia, sinustakykardia, sydämen tykytys	Kammiovärinä (harvinainen), QT-ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuoni-spasmi (harvinainen)
<i>Verisuonisto</i>	–	Tromboflebiitti	Syvä laskimotromboosi, hypertensio, hiussuonipurkauma, hypotensio, kuumottava punoitus, raajojen kylmyys	–
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	–	Dyspnea, nenäverenvuoto, yskä, rinorea	Keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskä, astma, rasitusdyspnea	–
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, suutulehdus, vatsakipu	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia ilmavaivat, suun kuivuus	Ohutsuolen tukkeuma, nesteiden kertyminen vatsaonteloon, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakipu, ruokatorvitulehdus, epämiellyttävä tunne vatsassa, ruokatorven ja mahalaukun refluksitauti, paksusuolitulehdus, veriuloste	–
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Hyperbilirubinemia, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset	Keltaisuus	Maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Yleinen</b> <i>Kaikki asteet</i>	<b>Melko harvinainen</b> <i>Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3 - 4) tai lääketieteellisesti merkittävä</i>	<b>Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)</b>
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia* *	Ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, ihon kuivuus, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsiin liittyvät oireet	Rakkulat, ihon haavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysoireet, kämmenten eryteema, kasvojen turvotus, purppura, säteilyreaktion uusiutuminen	Ihon lupus erythematosus (harvinainen), vaikea-asteiset ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen) (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	–	Kipu raajoissa, selkäkipu, nivelsärky	Nivelten turpoaminen, luukipu, kasvokipu, lihasten ja luuston jäykkyys, lihasheikkous	–
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	–	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, yöllinen tihentynyt virtsaamistarve, veren kreatiniiniarvon nousu	–
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	–	–	Emättimen verenvuoto	–
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus, voimattomuus	Kuume, perifeerinen edeema, huonovointisuus, rintakipu	Edeema, vilunväristykset, influenssan tapainen tauti, jäykkyys, kehon lämpötilan nousu	–

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

### Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 5 esitetään kapesitabiiniyhdistelmähoitoon liittyneet haittavaikutukset eri kemoterapiahoidoissa ja useassa käyttöaiheessa. Ne perustuvat turvallisuustietoihin yli 3 000 potilaan aineistosta. Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyysluokkaan (hyvin yleinen ja yleinen) päätutkimuksissa olevan korkeimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiini-monoterapiassa havaittujen haittojen lisäksi (ks. taulukko 4) tai joita on esiintynyt enemmän kuin kapesitabiini-monoterapiassa (ks. taulukko 4). Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniyhdistelmähoidossa toisen lääkevalmisteen kanssa, ovat yhdenmukaisia kapesitabiini-monoterapiassa tai toisen lääkevalmisteen monoterapiassa (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

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

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

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



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

<sup>+</sup> Jokaisen häirtavaikutuksen esiintyvyys perustuu kaikkiin asteisiin. Häirtavaikutuksien, jotka on merkitty ”+”, esiintyvyys perustuu asteisiin 3 - 4. Häirtavaikutukset on lisätty korkeimman esiintyvyyden perusteella, joka on havaittu yhdistelmähoitojen päätutkimuksissa.

#### Valikoitujen häirtavaikutusten kuvaus

##### Käsi-jalkaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiinin monoterapiatutkimuksissa (1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 53 - 60 % (sisältäen paksusuolisyövän liitännäishoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/dosetaksin haarassa. Kapesitabiinin yhdistelmähoitossa (1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 22 - 30 %.

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4 700 potilasta joko kapesitabiinin monoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheessa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kaikenasteisia käsi-jalkaoireyhtymiä esiintyi 2 066 (43 %) potilaalla 239 päivän (mediaaniaika, 95 %:n luottamusväli 201, 288) kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi lisääntyneeseen käsi-jalkaoireyhtymän esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), pienenevä kumulatiivinen kapesitabiiniannos (0,1\*kg), lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana, hoitoajan pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys), naissukupuoli ja hyvä ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskyvyn lähtötaso (0 vs  $\geq 1$ ).

#### Ripuli (ks. kohta 4.4)

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

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4 700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariaatit olivat tilastollisesti merkitsevästi ripulin esiintymisriskiä lisääviä: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), hoitoajan pidentäminen tutkimuksessa (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi alenevaan ripulin esiintymisriskiin: suureneva kumulatiivinen kapesitabiiniannos (0,1\*kg) ja lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana.

#### Sydäntoksisuus (ks. kohta 4.4)

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

#### Enkefalopatia

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

#### Murskatuille tai paloitelluille kapesitabiinitableteille altistuminen

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

#### Erityisryhmät

##### Iäkkäät (ks kohta 4.2)

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

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4 700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset kohonnut ikä (10 vuoden lisäys) nosti tilastollisesti merkitsevästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä ja alensi neutropenian esiintymisriskiä.

##### Sukupuoli

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4 700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset naissukupuoli nosti tilastollisesti merkitsevästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä ja alensi neutropenian esiintymisriskiä.

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)*

Kun analysoitiin kapesitabiinimonoterapian turvallisuutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoimintaa, havaittiin hoitoon liittyneiden asteiden III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuuden olleen suurempi näillä potilailla verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten vajaatoimintaa ei ollut. Ilmaantuvuus oli 36 % niiden potilaiden ryhmässä, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, n = 268; 41 % potilasryhmässä, joilla oli lievä vajaatoiminta, n = 257, ja 54 % potilasryhmässä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, n = 59 (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämiseen oli useammin tarvetta potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (44 %) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (33 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (32 %). Hoidon keskeyttäminen alkuvaiheessa oli myös yleisempää keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (21 % kahden ensimmäisen hoitajakson aikana) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (5 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (8 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC06.

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

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

## Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

### *Kapesitabiinimonoterapia liitännäishoitona paksusuolisyövässä*

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpöpotilailla, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (XACT-tutkimus, M66001). Tässä tutkimuksessa 1 987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinihoitoa 1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriinia (Mayo-hoito: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovoriinia laskimonsisäisesti, jota seurasi 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU:ta boluksena laskimoon päivinä 1 – 5 joka 28. päivä 24 viikon ajan). Kapesitabiini oli vähintään yhtä tehokas kuin laskimonsisäisenä hoitona annettu 5-FU/LV tautivapaan elinajan suhteen protokollan mukaisella potilasjoukolla (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80 - 1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioitiin, tilastollinen testi osoitti seuraavia tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan riskisuhteita (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77 - 1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95 %:n luottamusväli 0,74 - 1,01; p = 0,060). Tilastollisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 6,9 vuotta. Etukäteen suunnitellussa Coxin monimuuttuja-analyysissä kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV boluksena. Seuraavat tekijät määriteltiin etukäteen mukaanottokriteereiksi tilastollisen analyysimallin suunnitelmassa: ikä, aika leikkauksesta satunnaistamiseen, sukupuoli, karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA) lähtötaso, imusolmukkeiden lähtötaso ja maa. Koko satunnaistetussa potilasjoukossa kapesitabiini oli tehokkaampi 5-FU/LV-annosteluun verrattuna tautivapaassa elinajassa (riskisuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739 - 0,976; p = 0,0212) kuten myös kokonaiselinajassa (riskisuhde 0,828; 95 %:n luottamusväli 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

### *Kapesitabiiniyhdistelmähoito liitännäishoitona paksusuolisyövässä*

Yhden satunnaistetun, kontrolloidun, faasi III monikeskustutkimuksen tulokset tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpöpotilailla, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (tutkimus NO16968). Tässä tutkimuksessa 944 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia 1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) yhdistettynä oksaliplatiiniin (130 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisenä 2 tunnin infuusiona 3 viikon hoitajakson 1. päivänä). 942 potilasta satunnaistettiin saamaan boluksena 5-FU:ta ja leukovoriinia. DFS:n ensisijaisessa analyysissä ITT-populaatiossa XELOX osoittautui merkitsevästi paremmaksi kuin 5-FU/LV (HR = 0,80, 95 % CI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Kolmen vuoden DFS oli XELOX-haarassa 71 % ja 5-FU/LV-haarassa 67 %. Toissijaisen päätetapahtuman RFS:n analyysi tukee näitä tuloksia, kun verrattiin XELOX-haaraa 5-FU/LV-haaraan (HR = 0,78; 95 % CI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024). XELOX-hoidolla saatiin viitteitä paremmasta kokonaiselinajasta (HR = 0,87; 95 % CI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), mikä tarkoittaa 13 %:n pienenemistä kuoleman riskissä. 5 vuoden elossaolo-osuus oli XELOX-haarassa 78 % ja 5-FU/LV-haarassa 74 %. Tehoa kuvaavat tulokset perustuvat mediaaniseuranta-aikoihin, jotka olivat kokonaiselinajalle 59 kk ja DFS:lle 57 kk. Haittatapahtumiin liittyvät hoidon keskeytykset olivat ITT-populaatiossa yleisempiä XELOX-yhdistelmähoitohaarassa (21 %) kuin 5-FU/LV-monoterapiahaarassa (9 %).

### *Kapesitabiinimonoterapia metastaattisessa kolorektaalisyövässä*

Kahdesta identtisestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistetut, verrokkiryhmää käyttäen tehdyt monikeskustutkimukset SO14695, SO14796) saadut tulokset tukevat kapesitabiinin käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona. Näissä tutkimuksissa 603 potilasta satunnaistettiin kapesitabiinihoidolle (kolmen viikon jaksoina, 1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja 604 potilasta 5-FU:n ja leukovoriinin yhdistelmähoidolle (Mayo-hoito: leukovoriinia laskimoon 20 mg/m<sup>2</sup>, jonka jälkeen 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU-bolus laskimoon päivästä 1 päivään 5. Hoito annettiin 28 päivän välein.). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 25,7 % (kapesitabiini) ja 16,7 % (Mayo-hoito); p < 0,0002. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 140 päivää (kapesitabiini) ja 144 päivää (Mayo-hoito). Eloönjäämisajan mediaani oli 392 päivää (kapesitabiini) ja 391 päivää (Mayo-hoito). Tällä hetkellä ei ole saatavilla tuloksia tutkimuksista, joissa kapesitabiinimonoterapiaa kolorektaalisyövässä olisi verrattu ensivaiheen yhdistelmähoitoihin.

### Ensilinjan yhdistelmähoito metastaatteisessa kolorektaalisyövässä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmiä käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona yhdessä oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin kanssa metastaatteisessa kolorektaalisyövässä (NO16966-tutkimus). Tutkimus muodostui kahdesta vaiheesta: ensimmäisessä vaiheessa 634 potilasta satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään (XELOX tai FOLFOX-4) ja toisessa vaiheessa käytettiin 2 x 2-faktorimallia, jossa 1 401 potilasta satunnaistettiin neljään eri hoitoryhmään: XELOX + plasebo, FOLFOX-4 + plasebo, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi. Katso hoito-ohjelmat taulukosta 6.

Taulukko 6. Hoitokaaviot tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	<b>Hoito</b>	<b>Aloitussannos</b>	<b>Annostuskaavio</b>
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m <sup>2</sup> 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, 2 viikon välein Leukovoriini päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein 5-fluorourasiili boluksena/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m <sup>2</sup> 2 tunnin infuusiona laskimoon	
	5-fluorourasiili	400 mg/m <sup>2</sup> boluksena laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m <sup>2</sup> 22 tunnin infuusiona laskimoon	
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30 - 90 minuutin infuusiona laskimoon	
XELOX tai XELOX+ bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m <sup>2</sup> 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, 3 viikon välein Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Kapesitabiini	1 000 mg/m <sup>2</sup> suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30-90 minuutin infuusiona laskimoon	

5-fluorourasiili: bolusinjektio laskimoon heti leukovoriinin jälkeen

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

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

<b>ENSISIJAINEN ANALYYSI</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1 017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1 017)</b>	
<b>Tutkimusryhmä</b>	<b>Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)</b>		<b>Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)</b>
<b>Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Muuttuja: eloonjäämisaika</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>VUODEN JATKOSEURANTA</b>			
<b>Tutkimusryhmä</b>	<b>Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)</b>		<b>Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)</b>
<b>Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Muuttuja: eloonjäämisaika</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

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

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

XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1 – 14 yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C-tutkimus) joko avoimeen FOLFIRI-hoittoon (n = 144), 5-FU-hoittoon boluksena (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoittoon (n = 141) ja heidät satunnaistettiin lisäksi kaksoissokkoutettuun hoitoon selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 7,6 kuukautta, mIFL-ryhmässä 5,9 kuukautta (p = 0,004 FOLFIRI-ryhmään verrattuna) ja XELIRI-ryhmässä 5,8 kuukautta (p = 0,015). Kokonaiselinajan mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 23,1 kuukautta, mIFL-ryhmässä 17,6 kuukautta (p = 0,09) ja XELIRI-ryhmässä 18,9 kuukautta (p = 0,27). XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi huomattavasti enemmän maha-suolikanavan toksisuutta FOLFIRI-hoittoon verrattuna (ripulia esiintyi XELIRI-hoidossa 48 %:lla ja FOLFIRI-hoidossa 14 %:lla potilaista).

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

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

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

Tiedot satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (Souglakos et al, 2012), jossa FOLFIRI + bevasitsumabi -hoitoa verrattiin XELIRI + bevasitsumabi -hoitoon, eivät osoittaneet hoitojen välillä merkittäviä eroja tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä A, n = 167) tai XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä B, n = 166). Ryhmässä B käytettiin XELIRI-hoitona kapesitabiinia 1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1. FOLFIRI + bevasitsumabi- ja XELIRI + bevasitsumabi -ryhmien PFS:n mediaani oli 10,0 ja 8,9 kuukautta, p = 0,64, kokonaiselinaika oli 25,7 ja 27,5 kuukautta, p = 0,55 ja vasteluvut olivat 45,5 ja 39,8 %, p = 0,32. XELIRI + bevasitsumabi -hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin merkittävästi yleisemmin ripulia, kuumeista neutropeniaa ja käsi-jalkaoireyhtymää verrattuna FOLFIRI + bevasitsumabi -ryhmään, mistä aiheutui huomattavasti enemmän hoidon siirtämissä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämissä ja hoidon keskeyttämissä.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoittoon kapesitabiinin, irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, irinotekaani 200 mg/m<sup>2</sup> minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30 – 90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, oksaliplatiini 130 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen

viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30 – 90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkittavan potilasjoukon seurannan keskimääräinen kestoaika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. Tutkimuksen AIO KRK keskeiset tehon tulokset

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

*Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona*

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (NO16967) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin käyttöä yhdistelmänä toisen linjan hoitona metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Tässä tutkimuksessa 627 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin ensilinjan hoitona irinotekaanin ja fluoropyrimidiinihoito-ohjelman yhdistelmää, satunnaistettiin saamaan joko XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoa. Katso XELOX- ja FOLFOX-4-hoito-ohjelma (ilman plaseboa tai bevasitsumabia) taulukosta 6. XELOX-hoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas (non-inferior) kuin FOLFOX-4 PFS:n suhteen sekä ennalta sovitut kriteerit täyttävien (per protocol) ryhmässä että intent-to-treat-ryhmässä (ks. taulukko 9). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisaajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 9). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 2,1 vuotta. Myös kuuden kuukauden jatkoseurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 9.

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

<b>ENSISIJAINEN ANALYYSI</b>			
	<b>XELOX</b> (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)	<b>FOLFOX-4</b> (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
<b>Tutkimusryhmä</b>	<b>Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)</b>		<b>Riskisuhde</b> (95 %:n luottamusväli)
<b>Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Muuttuja: eloonjäämisaika</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)



KUUDEN KUUKAUDEN JATKOSEURANTA			
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
<b>Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Muuttuja: eloonjäämisaika</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

### Edennyt mahasyöpä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensivaiheen hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (ML17032-tutkimus). Tässä tutkimuksessa 160 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinihoitoa 1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi 7 päivän tauko) ja sisplatiinia (80 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona joka kolmas viikko). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (800 mg/m<sup>2</sup> päivässä jatkuvana infuusiona päivinä 1 - 5 joka kolmas viikko) ja sisplatiinia (80 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko). Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli vähintään yhtä tehokas kuin 5-FU yhdistettynä sisplatiiniin PFS:n suhteen (protokollan mukainen analyysi) (riskisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,63 - 1,04). PFS:n mediaani oli 5,6 kuukautta (kapesitabiini + sisplatiini) ja 5,0 kuukautta (5-FU + sisplatiini). Eloojäämisajan (kokonaiselinaika) kestoa koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen PFS:n riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64 - 1,13). Eloojäämisajan mediaani oli 10,5 kuukautta (kapesitabiini + sisplatiini) ja 9,3 kuukautta (5-FU + sisplatiini).

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

- ECF: Epirubisiinia (50 mg/m<sup>2</sup> boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m<sup>2</sup> päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- ECX: Epirubisiinia (50 mg/m<sup>2</sup> boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä jatkuvasti).
- EOF: Epirubisiinia (50 mg/m<sup>2</sup> boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m<sup>2</sup> päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- EOX: Epirubisiinia (50 mg/m<sup>2</sup> boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä jatkuvasti).

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

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

### Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä sekä edennyt mahasyöpä: meta-analyysi

Kuuden kliinisen lääketutkimuksen (tutkimukset SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analyysi tukee sitä, että kapesitabiini voisi korvata 5-FU:n mahasyövän hoitoon annettavana monoterapiana ja yhdistelmähoitona. Yhdistetty analyysi käsittää 3 097 kapesitabiinia sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saanutta potilasta ja 3 074 5-FU:ta sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saanutta potilasta. Eloonsäämisajan mediaani oli 703 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 671, 745) kapesitabiinia sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saaneilla ja 683 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 646, 715) 5-FU:ta sisältävällä hoito-ohjelmalla hoitoa saaneilla potilailla. Eloonsäämisajan riskisuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,89, 1,00,  $p = 0,0489$ ), mikä osoittaa, että kapesitabiinia sisältävät hoito-ohjelmat ovat yhtä tehokkaita 5-FU:ta sisältäviin hoito-ohjelmiin verrattuna.

### Rintasyöpä

#### *Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoito paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä*

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoitona dosetakselin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja joille hoito sytotoksisella kemoterapialla, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin kapesitabiinin 1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja dosetakselin (75 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m<sup>2</sup> yhden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona joka kolmas viikko). Eloonsäämisaika oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ( $p = 0,0126$ ). Eloonsäämisajan mediaani oli 442 päivää (kapesitabiini + dosetakseli) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (kapesitabiini + dosetakseli) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään);  $p = 0,0058$ . Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ( $p < 0,0001$ ). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (kapesitabiini + dosetakseli) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

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

Tulokset kahdesta kliinisestä faasin II tutkimuksesta (monikeskustutkimuksia) tukevat kapesitabiinin käyttöä monoterapiana potilaille, joille solunsalpaajahoito taksaaneilla ja antrasykliineillä ei tuottanut tulosta tai joille antrasykliinihoito ei sovi. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta hoidettiin kapesitabiinilla 1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objektiivinen hoitovaste oli (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % (ensimmäisessä tutkimuksessa) ja 25 % (toisessa tutkimuksessa). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 93 ja 98 päivää. Eloonsäämisajan mediaani oli 384 ja 373 päivää.

### Kaikki käyttöaiheet

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4 700 potilasta joko kapesitabiinimonoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheissa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kapesitabiinilla hoidettavilla potilailla, joilla esiintyi käsi-jalkaoireyhtymä, oli pidempi kokonaiselinaika verrattuna potilaisiin, joilla ei esiintynyt käsi-jalkaoireyhtymää. Mediaanit kokonaiselinajalle olivat 1 100 pv (95 % luottamusväli 1 007; 1 200) ja 691 pv (95 % luottamusväli 638; 754) vastaavasti. Riskisuhde oli 0,61 (95 % luottamusväli 0,56; 0,66).

## Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty tutkimuksissa annosvälillä 502 - 3 514 mg/m<sup>2</sup>/päivä. Kapesitabiinin 5'-DFCR:n ja 5'-DFUR:n farmakokineettiset muuttujat eivät eronneet päivinä 1 ja 14. 5-FU:n AUC-arvo oli 30 - 35 % korkeampi päivänä 14 verrattuna päivään 1. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle suhteessa enemmän, sillä aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen.

### Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen kapesitabiini imeytyy nopeasti ja ekstensiivisesti. Imeytymisen jälkeen kapesitabiini pilkkoutuu ekstensiivisesti 5'-DFCR- ja 5'-DFUR-metaboliiteiksi. Ruoan läsnä ollessa imeytymisnopeus laskee. Ruoalla on kuitenkin vain vähäinen vaikutus 5'-DFUR:n ja sen lopputuotteen, 5-FU:n, AUC-arvoihin. Annettaessa 1 250 mg:n annos ruoan jälkeen päivänä 14 oli kapesitabiinin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ , mikrog/ml) 4,67, 5'-DFCR:n 3,05, 5'-DFUR:n 12,1, 5-FU:n 0,95 ja FBAL:n 5,46. Aika kapesitabiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $T_{max}$ , h) oli 1,50, 5'-DFCR:n 2,00, 5'-DFUR:n 2,00, 5-FU:n 2,00 ja FBAL:n 3,34. Kapesitabiinin  $AUC_{0-\infty}$  (mikrog•h/ml) oli 7,75, 5'-DFCR:n 7,24, 5'-DFUR:n 24,6, 5-FU:n 2,03 ja FBAL:n 36,3.

### Jakaantuminen

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

### Biotransformaatio

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

DPD-entsyymi pilkkoo 5-FU:n edelleen vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopulta β-ureido-propionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen FBAL:iksi, joka erittyy virtsaan. DPD:n aktiivisuus on reaktion nopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puute voi johtaa kapesitabiinin toksisuuden kasvuun (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Eliminaatio

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

annoksesta). Erittyminen ulosteisiin on vähäistä (2,6 %). Noin 3 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

#### Yhdistelmähoito

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

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Kapesitabiinihoitoa (1 250 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa) saaneiden 505 kolorektaalisyöpötilaan tuloksista tehtiin farmakokineettinen populaatioanalyysi. Potilaan sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo tai puuttuminen lähtötilanteessa, Karnofskyn toimintakykyluokka, kokonaisbilirubiini, seerumin albumiini, asparaatti-aminotransferaasi (ASAT) tai alaniini-aminotransferaasi (ALAT) eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkitsevästi 5'-DFUR:n, 5-FU:n tai FBAL:n farmakokinetiikkaan.

#### Potilaat, joilla on maksametastaaseista johtuvaa maksan vajaatoimintaa.

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

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

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

#### Iäkkäät.

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

#### Etniset tekijät.

Annosteltaessa kapesitabiinia oraalisesti 825 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa päivässä 14 vuorokauden ajan havaittiin japanilaisilla potilailla (n = 18) noin 36 % alhaisempi  $C_{\max}$  ja 24 % alhaisempi AUC verrattuna valkoihoisiin (n = 22). Japanilaisilla potilailla myös FBAL:n  $C_{\max}$  oli noin 25 % alhaisempi ja AUC 34 % alhaisempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Altistumisessa muille metaboliiteille (5'-DFUR, 5'-DFUR ja 5-FU) ei ollut merkittävää eroa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa kapesitabiinin päivittäinen oraalinen annostelu Cynomolgus-apinoille ja hiirille aiheutti fluoropyrimidiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia ruoansulatuskanavassa, imukudoksissa ja verta muodostavissa elimissä. Toksisuusoireet olivat ohimeneviä. Kapesitabiinilla huomattiin ihotoksisuutta, joka ilmeni degeneratiivisina/regressiivisina muutoksina. Kapesitabiinilla ei todettu maksaan eikä keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Cynomolgus-apinoilla kardiovaskulaarista toksisuutta (esim. PR- tai QT-ajan piteneminen) oli havaittavissa laskimonsisäisen annon (100 mg/kg), mutta ei toistuvien suun kautta annettujen annosten 1 379 mg/m<sup>2</sup>/vrk jälkeen.

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Vedetön laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Hypromelloosi (E 464)

Magnesiumstearaatti (E 572)

#### Tabletin päällyste

##### *Capecitabine medac 150 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Hypromelloosi (E 464)

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

##### *Capecitabine medac 500 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Hypromelloosi (E 464)

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 28, 30, 56, 60, 84, 112 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ohjeita sytostaattien turvallisesta käsittelystä on noudatettava.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/802/001-007  
EU/1/12/802/029-035

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. kesäkuuta 2017

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02/2025

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