BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter.
Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter.
Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg capecitabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 7 mg lactose.

Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg capecitabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg lactose.

Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg capecitabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter
Tabletterne er lyse ferskenfarvede, aflange, bikonvekse tabletter, 11,4 mm lange og 5,3 mm brede, præget med "150" på den ene side og jævne på den anden side.

Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter
Tabletterne er hvide til off-white, aflange, bikonvekse tabletter, 14,6 mm lange og 6,7 mm brede, præget med "300" på den ene side og jævne på den anden side.

Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter
Tabletterne er ferskenfarvede, aflange, bikonvekse tabletter, 15,9 mm lange og 8,4 mm brede, præget med "500" på den ene side og jævne på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ecansya er indiceret som behandling af:

- for den adjuverende behandling af patienter, som er opereret for stadium III (Dukes stadium C) kolonkræft (se pkt. 5.1).

- metastatisk kolorektalkræft (se pkt. 5.1).

- for 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft i kombination med et platinbaseret regime (se pkt. 5.1).

- i kombination med docetaxel (se pkt. 5.1) til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af cytotoksisk kemoterapi. Tidligere behandling skal have omfattet et antracyklin.

- som monoterapi til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af taxaner og et kemoterapiregime indeholdende et antracyklin eller hos hvem antracyklin-behandling ikke er indiceret.

4.2 Dosering og administration

Capecitabin må kun ordineres af en kvalificeret læge med erfaring i brug af antineoplastiske lægemidler. Det anbefales at monitorere alle patienter omhyggeligt under den første behandlingsserie.

Behandlingen skal seponeres, hvis sygdommen progredierer, eller der ses intolerabel toksicitet. Standard og reducerede initialdosisberegninger af Ecansya på 1.250 mg/m^2 og 1.000 mg/m^2 ud fra legemsoverfladeareal er anført i henholdsvis tabel 1 og 2.

Dosering
Anbefalet dosering (se pkt. 5.1):

Monoterapi
Kolonkræft, kolorektalkræft og brystkræft
Den anbefalede initialdosis ved capecitabin-monoterapi, til adjuverende behandling af kolonkræft, til behandling af metastatisk kolorektalkræft eller af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er 1.250 mg/m^2 administreret to gange dagligt (morgen og aften, svarende til en daglig dosis på 2.500 mg/m^2) i 14 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Den anbefalede totale behandlingsvarighed for adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft er 6 måneder.

Kombinationsbehandling
Kolonkræft, kolorektalkræft og ventrikelkræft
Ved kombinationsbehandling skal den anbefalede initialdosis af capecitabin reduceres til 800-1.000 mg/m^2, når det administreres to gange daglig i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage eller til 625 mg/m^2 to gange daglig, når det gives kontinuerligt (se pkt. 5.1). Ved kombination med irinotecan er den anbefalede initialdosis 800 mg/m^2, når det administreres to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage kombineret med irinotecan 200 mg/m^2 på dag 1.Inklusionen af bevacizumab i et kombinationsregime har ingen indflydelse på initialdosis af capecitabin. Præmedicinering til opretholdelse af tilstrækkelig hydrering og antiemetisk behandling påbegyndes, i henhold til produktresumeet for cisplatin, før administration af cisplatin, hos de patienter, som får kombinationsbehandling med capecitabin og cisplatin. Præmedicinering med antiemetika i overensstemmelse med produktresumeet for oxaliplatin anbefales til patienter, som får kombinationen af capecitabin og oxaliplatin. Adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft anbefales i en periode på 6 måneder.

Brystkræft
I kombination med docetaxel er den anbefalede initialdosis af capecitabin til behandling af metastatisk brystkræft 1.250 mg/m^2 to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause, kombineret med docetaxel 75 mg/m^2 givet som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge. Præmedicinering med et oralt kortikosteroid, som f.eks. dexamethason, af patienter, som får en kombination af capecitabin og docetaxel, bør ifølge produktresumeet for docetaxel påbegyndes, før der gives docetaxel.

Ecansya-dosisberegninger

Tabel 1 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en initialdosis af

capecitabin på 1.250 mg/m^2

	Dosisniveau på 1.250 mg/m^2 (to gange dagligt)					
	Fuld dosis 1.250 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter og/eller 300 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)			Reduceret dosis (75 %) 950 mg/m^2	Reduceret dosis (50 %) 625 mg/m^2
Legemsover-fladeareal (m^2)	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (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	-	1	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	-	1	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	-	1	5	2.150	1.450

Tabel 2 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en initialdosis af Ecansya på 1.000 mg/m^2

	Dosisniveau på 1.000 mg/m^2 (to gange dagligt)					
	Fuld dosis 1.000 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter og/eller 300 mg og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)			Reduceret dosis (75 %) 750 mg/m^2	Reduceret dosis (50 %) 500 mg/m^2
Legemsover-fladeareal (m^2)	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (mg)
≤1,26	1.150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	-	1	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	1	1	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	-	2	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	1	2	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	-	1	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	-	1	4	1.750	1.100

Dosisjusteringer under behandlingen

Generelt
Toksicitet som skyldes administration af capecitabin kan behandles symptomatisk og/eller med modifikation af dosis (afbrydelse af behandlingen eller reduktion af dosis). Når dosis først er reduceret, bør den ikke sættes op igen på et senere tidspunkt. For de toksiciteter, for hvilke den behandlende læge anser det for usandsynligt, at disse kan udvikle sig til at blive alvorlige eller livstruende, som f.eks. alopeci, smagsændringer og negleforandringer, kan behandlingen fortsættes med uændret dosis uden dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse. Patienter, som tager capecitabin, skal informeres om nødvendigheden af straks at stoppe behandlingen, hvis der forekommer moderat eller svær toksicitet. Capecitabin-doser som ikke tages på grund af toksicitet, erstattes ikke. De anbefalede dosismodifikationer for toksicitet er følgende:

Tabel 3 Dosisreduktion af capecitabin (3-ugers serier eller kontinuerlig behandling)

Toksicitet graduering*	**Dosisændringer under en behandlingsserie**	**Dosisjustering for næste serie/dosis (% af begyndelsesdosis)**
• *Grad 1*	Fortsæt med samme dosis	Fortsæt med samme dosis
• *Grad 2*		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	100 %
ved 2. forekomst		75 %
ved 3. forekomst		50 %
ved 4. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant
• *Grad 3*		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	75 %
ved 2. forekomst		50 %
ved 3. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant
• *Grad 4*		
ved 1. forekomst	Seponer behandlingen permanent *eller* hvis lægen skønner at det bedste for patienten er at fortsætte så afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	50 %
ved 2. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant

*I følge National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) fra Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 4.0. Vedrørende hånd- og fodsyndrom og hyperbilirubinæmi se pkt. 4.4).

Hæmatologi
Patienter, som ved *baseline* har et neutrofiltal < 1,5 x 10^9/l og/eller et trombocyttal < 100 x 10^9/l, bør ikke behandles med capecitabin. Hvis uplanlagte laboratorieresultater under en behandlingsserie viser, at neutrofiltallet falder til under 1,0 x 10^9/l, eller antallet af blodplader falder til under 75 x 10^9/l, bør behandling med capecitabin seponeres.

Dosisændringer på grund af toksicitet når capecitabin anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler
Når capecitabin anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler, skal dosisændring foretages i henhold til tabel 3 ovenfor for capecitabin og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel/de andre lægemidler.

Hvis det ved starten af en behandlingsserie er indiceret at udsætte enten behandlingen med capecitabin eller det andet lægemiddel/de andre lægemidler, skal behandlingen med alle lægemidler udsættes, indtil betingelserne for genoptagelse af behandling med alle lægemidler er opfyldt.

For de toksiske virkninger, der af den behandlende læge under en behandlingsserie ikke anses for at være relateret til capecitabin, bør behandlingen med capecitabin fortsætte, og dosis af det andet lægemiddel bør justeres i henhold til det pågældende produktresumé.

Hvis behandling med det andet lægemiddel/de andre lægemidler skal afbrydes permanent, kan behandlingen med capecitabin genoptages, når betingelserne for genoptagelse af behandlingen med capecitabin er opfyldt.

Dette gælder for alle indikationer og for alle særlige populationer.

Dosisændring på grund af toksicitet når capecitabin *anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler*
Dosisændring på grund af toksicitet, når capecitabin anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler, skal foretages efter tabel 3 ovenfor for capecitabin og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel/de andre lægemidler.

Dosisjusteringer for særlige populationer:

Nedsat leverfunktion
På grund af utilstrækkelige tilgængelige sikkerheds- og effektdata hos patienter med nedsat leverfunktion er der ingen anbefalet dosering. Der er ingen tilgængelig data vedrørende leverinsufficiens på grund af cirrhose eller hepatitis.

Nedsat nyrefunktion
Capecitabin er kontraindiceret til patienter med svær nedsat nyrefunktion (creatininclearance under 30 ml/min ved *baseline*) [Cockcroft og Gault]. Incidensen af bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 er højere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (creatininclearance 30 – 50 ml/min ved *baseline*), sammenlignet med den samlede population. Til patienter med moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* anbefales det at reducere dosis til 75 % af en initialdosis på 1.250 mg/m^2. Til patienter med moderat nedsat nyrefunktion ved *baseline* er det for en initialdosis på 1.000 mg/m^2 ikke nødvendigt med dosisjustering.Til patienter med let nedsat nyrefunktion (creatininclearance 51-80 ml/min ved *baseline*) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis patienterne under behandlingen får uønskede hændelser af grad 2, 3 eller 4 tilrådes omhyggelig overvågning og øjeblikkelig afbrydelse af behandlingen med efterfølgende dosisjustering som beskrevet i tabel 3 ovenfor. Ecansya bør seponeres, hvis den beregnede creatininclearance under behandling falder til et niveau under 30 ml/min.
Rekommendationer for dosisjustering ved nedsat nyrefunktion gælder både for monoterapi og for kombinationsbehandling (se også afsnittet om ældre nedenfor).

Ældre
Under monoterapi med capecitabin er justering af initialdosis ikke nødvendig. Behandlingsrelaterede bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 var dog hyppigere hos patienter ≥ 60 år sammenlignet med yngre patienter.
Ældre patienter ((≥ 65 år) havde, sammenlignet med yngre patienter, flere bivirkninger af grad 3 og 4, inklusiv dem, som førte til seponering, når capecitabin blev anvendt i kombination med andre lægemidler. Omhyggelig monitorering af patienter ≥ 60 år tilrådes.

- *I kombination med docetaxel:* Der blev observeret en øget incidens af grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede bivirkninger og behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger hos patienter på 60 år og derover (se pkt. 5.1). Til patienter på 60 år og derover anbefales det at reducere initialdosis af capecitabin til 75 % af vanlig initialdosis (950 mg/m^2 to gange dagligt). Hvis der ikke ses toksicitet hos patienter ≥ 60 år, som behandles med en nedsat initialdosis af capecitabin i kombination med docetaxel, kan capecitabin-dosis med forsigtighed øges til 1.250 mg/m^2 to gange dagligt.

Pædiatrisk population
Det er ikke relevant at anvende capecitabin hos den pædiatriske population til indikationerne kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft.

Administration
Ecansya tabletter skal synkes hele med vand senest 30 minutter efter et måltid.
Ecansya tabletter må ikke deles eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Tidligere alvorlige og uventede reaktioner på behandling med fluorpyrimidin,
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller fluorouracil,
- Kendt fuldstændig dihydropyrimidindehydrogenase- (DPD-) mangel (se pkt. 4.4),
- Graviditet og amning,
- Patienter med svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni,
- Patienter med svær leverinsufficiens,
- Patienter med svær nyreinsufficiens (creatininclearance under 30 ml/min),
- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaktioner mellem lægemidler).
- Hvis der forekommer kontraindikationer til et af lægemidlerne i kombinationsregimet, skal det pågældende lægemiddel ikke anvendes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dosisbegrænsende toksicitet
Dosisbegrænsende toksicitet omfatter diarré, mavesmerter, kvalme, stomatitis og hånd- og fodsyndrom (hånd- og fodhudreaktioner, palmoplantar erytrodysæstesi). De fleste bivirkninger er reversible og kræver ikke seponering af behandlingen selvom nogle doser måske skal springes over eller reduceres.

Diarré
Patienter med svær diarré bør monitoreres omhyggeligt og gives væske og elektrolyttilskud, hvis de dehydreres. Der kan anvendes standardbehandling imod diarré (f.eks. loperamid). NCIC CTC grad 2 diarré defineres som en øgning til 4 til 6 afføringer/dag eller natlige afføringer, grad 3 diarré som som en øgning til 7 til 9 afføringer/dag eller inkontinens og malabsorption, og grad 4 diarré som en øgning til flere end 10 afføringer/dag eller stærkt blodig diarré eller behov for parenteral støttebehandling. Dosis skal reduceres om nødvendigt (se pkt. 4.2).

Dehydrering
Dehydrering bør forebygges eller korrigeres så snart, den forekommer. Patienter med anoreksi, asteni, kvalme, opkastning eller diarré kan hurtigt blive dehydrerede. Dehydrering kan forårsage akut nyreinsufficiens særligt hos patienter med eksisterende kompromitteret nyrefunktion, eller når capecitabin gives samtidigt med lægemidler med kendt nefrotoksisk effekt. Akut nyreinsufficiens sekundært til dehydrering kan potentielt være dødeligt. Ved dehydrering af grad 2 (eller højere), bør behandlingen med capecitabin straks seponeres, og dehydreringen korrigeres. Behandlingen bør ikke genoptages, før patienten er rehydreret, og udløsende årsager er korrigerede eller kontrollerede. Dosis ændres i henhold til de ovenfor anførte retningslinjer for den udløsende bivirkning (se pkt. 4.2).

Hånd- og fodsyndrom
Hånd- og fodsyndrom også kendt som hånd- og fodhudreaktion, palmoplantar erytrodysæstesi eller kemoterapiinduceret akralt erytem. Grad 1 hånd- og fodsyndrom defineres som følelsesløshed, dysæstesi/paræstesi, prikken, hævelse eller erytem uden smerter af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der ikke påvirker patienternes daglige aktiviteter.
Grad 2 hånd- og fodsyndrom defineres som smertefuld erytem og hævelse af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der påvirker patienternes daglige aktiviteter.
Grad 3 hånd- og fodsyndrom defineres som fugtig afskalning, ulceration, blisterdannelse og svær smerte af hænderne og/eller fødderne og/eller svært ubehag der forårsager at patienten ikke kan passe sit arbejde og er ude af stand til at udføre daglige aktiviteter. Vedvarende eller svært hånd-og fodsyndrom (grad 2 og højere) kan i sidste ende forårsage, at fingeraftrykket forsvinder, som kan påvirke patientens identifikation. Hvis der optræder grad 2 eller 3 af hånd- og fodsyndrom skal behandlingen med capecitabin afbrydes indtil symptomerne forsvinder eller er aftaget i intensitet til grad 1. Efter grad 3 hånd- og fodsyndrom skal dosis sættes ned. Hvis capecitabin og cisplatin anvendes i kombination, frarådes anvendelse af vitamin B_6 (pyridoxin) til behandling af symptomatisk eller sekundær profylaktisk behandling af hånd- og fodsyndrom, da der er offentliggjort meddelelser om, at det kan nedsætte virkningen af cisplatin. Der er nogen evidens for, at dexpanthenol er virksomt som profylakse mod hånd- og fodsyndrom hos patienter, der behandles med Ecansya.

Kardiotoksicitet
Fluorpyrimidinterapi har været ledsaget af kardiotoksicitet, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris, dysrytmier, kardiogent shock, pludselig død og ekg-ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger kan optræde hyppigere hos patienter med tidligere koronarinsufficiens. Der er rapporteret om kardiale arytmier (herunder ventrikelflimren, torsades de pointes og bradykardi), angina pectoris, myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og kardiomyopati hos patienter, som får capecitabin. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som har signifikant hjertesygdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hypo- eller hyperkalcæmi
Der er rapporteret om hypo- og hyperkalcæmi under behandling med capecitabin. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med tidligere hypo- eller hyperkalcæmi (se pkt. 4.8).

Centrale eller perifere nervesystem
Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med sygdomme i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, f.eks. hjernemetastaser eller neuropati (se pkt. 4.8).

Diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser
Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser, da disse kan forværres under behandling med capecitabin.

Antikoagulantia af coumarintypen
I et interaktionsstudie med enkeltdosis administration af warfarin, var der en signifikant stigning i middel-AUC (+ 57 %) af S-warfarin. Disse resultater tyder på en interaktion, sandsynligvis på grund af capecitabins hæmning af cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Hos patienter, som samtidig får behandling med capecitabin og orale antikoagulantia af coumarintypen, skal antikoagulansresponset (INR eller protrombintiden) monitoreres tæt, og antikoagulansdosis justeres, om nødvendigt (se pkt. 4.5).

Brivudin
Brivudin må ikke administreres samtidig med capecitabin. Der er rapporteret dødelige tilfælde som følge af denne lægemiddelinteraktion. Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initiering af behandling med capecitabin. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af capecitabin (se pkt. 4.3 og 4.5). I tilfælde af utilsigtet administration af brivudin til patienter, der behandles med capecitabin, bør der tages effektive foranstaltninger for at reducere toksiciteten af capecitabin. Øjeblikkelig hospitalsindlæggelse anbefales. Alle foranstaltninger bør indledes for at forhindre systemiske infektioner og dehydrering.

Leverinsufficiens
Da der ikke findes sikkerheds- og effektdata hos patienter med leverinsufficiens skal anvendelsen af capecitabin kontrolleres omhyggeligt hos patienter med let til moderat leverdysfunktion, uanset om der er levermetastaser eller ej. Hvis der forekommer behandlingsrelaterede stigninger af bilirubin > 3,0 x UNL eller af hepatiske aminotransferaser (ALAT og ASAT) > 2,5 x UNL skal behandlingen med capecitabin straks afbrydes. Behandlingen med capecitabin-monoterapi kan genoptages, når bilirubin er faldet til ≤ 3,0 x UNL eller levertransaminaserne er faldet til ≤ 2,5 x UNL.

Nyreinsufficiens
Sammenlignet med hele populationen er hyppigheden af bivirkninger af grad 3 eller 4 forøget hos patienter med moderat nyreinsufficiens (creatininclearance 30-50 ml/min) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)mangel
DPD-aktiviteten er hastighedsbestemmende i katabolismen af 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Patienter med DPD-mangel har derfor en øget risiko for fluorpyrimidinrelateret toksicitet, herunder f.eks. stomatitis, diarré, slimhindeinflammation, neutropeni og neurotoksicitet.

Toksicitet relateret til DPD-mangel forekommer sædvanligvis under den første behandlingsserie eller

efter dosisøgning.

Fuldstændig DPD-mangel
Fuldstændig DPD-mangel er sjælden (0,01-0,5 % af kaukasiere). Patienter med fuldstændig DPD-mangel har høj risiko for livstruende eller dødelig toksicitet, og disse patienter må ikke behandles med Ecansya (se pkt. 4.3).

Delvis DPD-mangel
Delvis DPD-mangel vurderes at påvirke 3-9 % af den kaukasiske befolkning. Patienter med delvis DPD-mangel har en øget risiko for svær eller potentielt livstruende toksicitet. En reduceret startdosis bør overvejes for at begrænse denne toksicitet. DPD-mangel skal betragtes som en parameter, der skal tages højde for i forbindelse med andre rutinemæssige foranstaltninger til dosisreduktion. Initial dosisreduktion kan påvirke effekten af behandlingen. Hvis der ikke ses alvorlig toksicitet, kan efterfølgende doser forøges med omhyggelig monitorering.

Testning for DPD-mangel
Testning af fænotype og/eller genotype inden initiering af behandling med Ecansya anbefales, på trods af usikkerheder omkring optimale testmetoder før behandling. Der skal tages hensyn til relevante kliniske retningslinjer.
Nedsat nyrefunktion kan medføre forhøjet uracil-niveau i blodet med risiko for fejldiagnosticering af DPD-mangel hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Capecitabin er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Genotypisk karakterisering af DPD-mangel
Testning før behandling for sjældne mutationer af DPYD genet kan identificere patienter med DPD-mangel.

De fire varianter af DPYD c.1905+1G>A [også betegnet som DPYD*2A], C.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 kan forårsage fuldstændigt fravær eller reduktion af DPD enzymaktivitet. Andre sjældne varianter kan også være forbundet med en øget risiko for svær eller livstruende toksicitet.

Visse homozygote og sammensatte heterozygote mutationer i DPYD-genlocuset (f.eks. kombinationer af de fire varianter med mindst én allel af c.1905+1G>A or c.1679T>G) er kendt for at forårsage fuldstændig eller næsten fuldstændig mangel på DPD enzymaktivitet.

Patienter med visse heterozygote DPYD varianter (inklusive c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 varianter) har en øget risiko for svær toksicitet ved behandling med fluorpyrimidiner.

Frekvensen af den heterozygote c.1905+1G>A genotype i DPYD genet hos kaukasiske patienter er omkring 1 %, 1,1 % for c.2846A>T, 2,6 – 6,3 % for c.1236G>A/HapB3 varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

Der er begrænsede data for frekvensen af de fire DPYD varianter i andre populationer end den kaukasiske. På nuværende tidspunkt betragtes de fire DPYD varianter (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) som stort set fraværende i populationer af afrikansk (-amerikansk) eller asiatisk oprindelse.

Fænotypisk karakterisering af DPD-mangel
Ved fænotypisk karakterisering af DPD-mangel anbefales måling af præterapeutisk blodniveauer af det endogene DPD-substrat uracil (U) i plasma.

Forhøjede uracilkoncentrationer før behandling er forbundet med en øget risiko for toksicitet. På trods af usikkerheder omkring uracil-grænseværdier, der definerer fuldstændig og delvis DPD-mangel, skal et uracil-niveau i blodet > 16 ng/ml og < 150 ng/ml betragtes som indikativ for delvis DPD-mangel og forbindes med øget risiko for fluorpyrimidintoksicitet. Et uracil-niveai i blodet > 150 ng/ml skal

betragtes som indikativ for fuldstændig DPD-mangel og forbindes med en risiko for livstruende eller dødelig fluorpyrimidintoksicitet. Uracil-niveauet i blodet bør fortolkes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se "Testning for DPD-mangel" ovenfor).

Oftalmologiske komplikationer
Patienter bør monitoreres omhyggeligt for oftalmologiske komplikationer såsom keratitis og sygdomme på cornea. Dette gælder særligt, hvis de tidligere har haft øjensygdomme. Klinisk relevant behandling af øjensygdomme bør initieres.

Alvorlige hudreaktioner
Ecansya kan inducere alvorlige hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Ecansya skal seponeres permanent hos patienter, der oplever en alvorlig hudreaktion under behandlingen.

Da dette lægemiddel indeholder lactose som hjælpestof, bør patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Total Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption ikke anvende dette lægemiddel.

Ecansya tabletter må ikke deles eller knuses. I tilfælde, hvor enten patienten eller patientens omsorgsperson udsættes for delte eller knuste Ecansya tabletter, kan der opstå bivirkninger (se pkt 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Interaktion med andre lægemidler

Brivudin
Der er beskrevet en klinisk signifikant interaktion mellem brivudin og fluorpyrimidiner (f.eks. capecitabin, 5-FU, tegafur), som et resultat af brivudins hæmning af dihydropyrimidindehydrogenase. Interaktionen, som medfører øget fluorpyrimidintoksicitet, er potentiel dødelig. Brivudin må derfor ikke administreres samtidig med capecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4). Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med brivudin og initieringen af capecitabinbehandling. Behandling med brivudin kan initieres 24 timer efter sidste dosis af capecitabin.

Cytokrom P-450 2C9-substrater
Der er ikke gennemført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med capecitabin og andre CYP2C9-substrater bortset fra warfarin. Der bør udvises forsigtighed, når capecitabin administreres samtidig med 2C9-substrater (fx phenytoin). Se også interaktion med antikoagulerende lægemidler af coumarintypen nedenfor samt under pkt. 4.4.

Antikoagulantia af coumarintypen
Der er rapporteret om ændrede koagulationsparametre og/eller ændret blødning hos patienter som tog capecitabin sammen med antikoagulantia af coumarintypen såsom warfarin og phenprocoumon. Disse bivirkninger indtraf fra flere dage og op til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med capecitabin og, i nogle få tilfælde, i op til en måned efter ophør med capecitabin. I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie øgede behandling med capecitabin, efter en enkelt dosis på 20 mg warfarin, S-warfarin-AUC med 57 %, og INR-værdien steg med 91 %. Da R-warfarins metabolisme ikke var påvirket, tyder disse resultater på, at capecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men ikke har effekt på isoenzymerne 1A2 og 3A4. Patienter som tager antikoagulantia af coumarintypen sammen med capecitabin skal kontrolleres regelmæssigt mht. ændringer i deres koagulationsparametre (PT eller INR), og antikoagulansdosis skal om nødvendigt justeres.

Phenytoin
I enkelte tilfælde er der, under samtidig behandling med capecitabin og phenytoin, rapporteret om

stigninger i plasmakoncentrationerne af phenytoin, som har medført symptomer på fenytoinintoksikation. Patienter, som tager phenytoin og capecitabin samtidigt, skal kontrolleres regelmæssigt mht. stigninger i phenytoin-plasmakoncentrationerne.

Folinsyre/folsyre
Et studie om kombination af capecitabin og folinsyre tyder på, at folinsyre ikke har væsentlig effekt på farmakokinetikken af capecitabin og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid en effekt på capecitabins farmakodynamik og dets toksicitet kan blive forstærket af folinsyre: maksimum tolererbar dosis (MTD) af capecitabin efter behandling med capecitabin alene er ved intermitterende behandling 3.000 mg/m^2 pr. dag, hvorimod den kun er 2.000 mg/m^2 pr. dag, når capecitabin kombineres med folinsyre (30 mg oralt to gange dagligt). Den forstærkede toksicitet kan være relevant, når 5-FU/LV skiftes til et capecitabin-regime. Dette kan også være relevant ved supplement med folsyre mod folatmangel på grund af ligheden mellem folinsyre og folsyre.

Antacida
Man har undersøgt virkningen af et antacidum indeholdende aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid på capecitabins farmakokinetik. Der var en mindre stigning i plasmakoncentrationerne af capecitabin og en af metabolitterne (5'DFCR), men ingen virkning på de 3 hovedmetabolitter (5'DFUR, 5-FU og FBAL).

Allopurinol
Der er set interaktion mellem allopurinol og 5-FU, med mulig nedsat effekt af 5-FU. Samtidig anvendelse af allopurinol og capecitabin bør undgås.

Interferon-alfa
Capecitabins MTD var 2.000 mg/m^2/dag, når det kombineredes med interferon alfa-2a (3 MIE/m^2/dag) sammenlignet med 3.000 mg/m^2/dag, når capecitabin blev givet alene.

Stråleterapi
MTD for capecitabin alene ved anvendelse af det intermitterende regime er 3.000 mg/m^2 pr. dag, hvorimod MTD er 2.000 mg/m^2 pr. dag, når capecitabin kombineres med stråleterapi ved kolorektalkræft, enten ved anvendelse af en kontinuerlig behandling eller anvendt dagligt fra mandag til fredag under en seks ugers serie med stråleterapi.

Oxaliplatin
Der optrådte ingen klinisk betydende forskelle i eksponeringen for capecitabin eller dets metabolitter, frit platin eller total platin, når capecitabin blev administreret i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab.

Bevacizumab
Bevacizumab havde ingen klinisk signifikant virkning på capecitabins farmakokinetiske parametre eller dets metabolitter under tilstedeværelse af oxaliplatin.

Interaktion med føde
I alle kliniske undersøgelser blev patienterne instrueret i at tage capecitabin senest 30 min efter et måltid. Da sikkerheds- og effektdata er baseret på administration sammen med maden anbefales det at tage capecitabin sammen med et måltid. Administration sammen med mad nedsætter absorptionshastigheden af capecitabin (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder
Kvinder i den fertile alder skal rådes til ikke at blive gravide, så længe de behandles med capecitabin. Hvis en patient bliver gravid under behandling med capecitabin, skal hun informeres om den mulige risiko for fostret. En effektiv præventionsmetode skal bruges under behandling og i 6 måneder efter sidste dosis af capecitabin.
Baseret på genetisk toksikologiske fund skal mandlige patienter, med kvindelige partnere i den fertile

alder, anvende effektiv prævention under behandling og i 3 måneder efter sidste dosis af capecitabin.

Graviditet
Der er ingen data fra anvendelse af capecitabin til gravide kvinder, men det antages imidlertid, at capecitabin kan forårsage føtale skader, hvis det gives til gravide. I reproduktions-toksicitetsundersøgelser på dyr forårsagede administration af capecitabin embryoletalitet og teratogenicitet. Disse fund er forventede virkninger af fluorpyrimidinderivater. Capecitabin er kontraindiceret under graviditet.

Amning
Det er ukendt, om capecitabin udskilles i human mælk. Der er ikke foretaget undersøgelser for at vurdere capecitabins påvirkning af mælkeproduktion eller udskillelse i human mælk. Der er fundet betragtelige koncentrationer af capecitabin og dets metabolitter i mælken hos diegivende musDa den potentielt skadelige virkning for det ammende spædbarn er ukendt, skal amning afbrydes under behandling med capecitabin og i 2 uger efter sidste dosis.

Fertilitet
Der er ingen data om Ecansya og påvirkning af fertilitet. De pivotale Ecansya-studier inkluderede kun kvinder i den fertile alder og mænd, hvis de indgik i en aftale om at anvende en egnet præventionsmetode for at undgå graviditet under studiet og i en passende periode efter studiet. Påvirkning af fertilitet blev observeret i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ecansya påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Capecitabin kan forårsage svimmelhed, træthed og kvalme.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil for capecitabin er baseret på data fra flere end 3.000 patienter, der fik capecitabin-monoterapi eller capecitabin i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. Sikkerhedsprofilen for capecitabin-monoterapi i populationerne med metastatisk brystkræft, metastatisk kolorektalkræft og adjuverende kolonkræft er sammenlignelige. Detaljeret beskrivelse af de største forsøg inklusive forsøgsdesign og overordnede effektresultater findes i pkt. 5.1.

De mest almindelige rapporterede og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger var gastrointestinale symptomer (specielt diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter og stomatitis), hånd- og fodsyndrom (palmoplantar erytrodysæstesi), træthed, asteni, anoreksi, kardiotoksicitet, øget renal dysfunktion hos dem med præeksisterende kompromitteret nyrefunktion samt trombose/embolisme.

Sammendrag af bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der af den behandlende investigator blev vurderet som muligvis, sandsynligvis eller tvivlsomt relateret til administrationen af capecitabin er angivet i tabel 4 for capecitabin-monoterapi og i tabel 5 for capecitabin givet i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De efterfølgende overskrifter rangerer bivirkningerne efter frekvens: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) meget sjælden (<1/10.000). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Capecitabin-monoterapi:
Tabel 4 anfører de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af capecitabin-monoterapi baseret på en samlet analyse af sikkerhedsdata fra 3 store studier med flere end 1.900 patienter (studierne M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningerne er anført i passende frekvensgruppering ud fra den

overordnede hyppighed i den samlede analyse.

Tabel 4 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter behandlet med capecitabin-monoterapi

Systemorgan-klasse	**Meget almindelig** ***Alle grader***	**Almindelig** ***Alle grader***	**Ikke almindelig** ***Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant***	**Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)**
Infektioner og parasitære sygdomme	-	Herpes viral infektion, Nasofaryngitis, Infektion i de nedre luftveje	Sepsis, Urinvejs-infektion, Cellulitis, Tonsillitis, Faryngitis, Oral candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Svampeinfektion, Infektion, Tandbyld	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	-	-	Lipom	
Blod- og lymfesystem	-	Neutropeni, Anæmi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Thrombo-cytopeni, Leukopeni, Hæmolytisk anæmi, Øget international normaliseret ratio (INR)/forlænget protrombintid	
Immunsystemet	-	-	Overfølsomhed	Angioødem (sjælden)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Dehydrering, Vægttab	Diabetes, Hypokaliæmi, Appetit-forstyrrelser, Underernæring, Hyper-triglyceridæmi	
Psykiske forstyrrelser	-	Søvnløshed, Depression	Konfusion, Panikanfald, Nedtrykthed, Nedsat libido	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Ikke almindelig *Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Nervesystemet	-	Hovedpine, Sløvhed, Svimmelhed, Paræstesi, Smags-forstyrrelser	Afasi, Hukommelses-svækkelse Ataksi, Synkope, Balance-forstyrrelser, Føleforstyrrelser, Perifer neuropati	Toksisk leukoencefalopati (meget sjælden)
Øjne	-	Øget tåresekretion, Conjunctivitis, Øjenirritation	Nedsat visual skarphed, Diplopi	Stenosis canaliculus lacrimalis (sjælden), Hornhinde-sygdom (sjælden), Keratitis (sjælden), Punktat keratitis (sjælden)
Øre og labyrint	-	-	Vertigo, Øresmerter	-
Hjerte	-	-	Ustabil angina, Angina pectoris, Myokardiel iskæmi/infarkt, Atrieflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus takykardi, Palpitationer	Ventrikelflimmer (sjælden), QT-forlængelse (sjælden), Torsades de pointes (sjælden), Bradykardi (sjælden), Karspasme (sjælden)
Vaskulære sygdomme	-	Thromboflebitis	Dyb venethrombose, Hypertension, Petekkier, Hypotension, Hedeture, Perifer kuldefølelse	
Luftveje, thorax og mediastinum	-	Dyspnø, Epistaxis, Hoste, Rindende næse	Pulmonær emboli, Pneumothorax, Hæmoptyse, Asthma, Funktionsdyspnø	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Ikke almindelig *Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Mave-tarmkanalen	Diarré, Opkastning, Kvalme, Stomatitis, Abdominalsmerter	Gastrointestinal blødning, Konstipation, Øvre abdominale smerter, Dyspepsi, Flatulens, Mundtørhed	Intestinal obstruktion, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagi, Nedre abdominale smerter, Esophagitis, Abdominalt ubehag, Gastroøsofageal reflux, Colitis, Blod i afføringen	
Lever og galdeveje	-	Hyperbilirubinæmi, Unormal leverfunktionstest	Gulsot	Leversvigt (sjælden), Kolestatisk hepatitis (sjælden)
Hud og subkutane væv	Palmar-plantar erytrodysæstesi syndrom**	Udslæt, Alopeci, Erythem, Tør hud, Pruritus, Hyperpigmentering af huden, Makuløst udslæt, Afskalning af huden, Dermatitis, Pigmentændringer, Neglesygdom	Blister, Sår i huden, Udslæt, Urticaria, Fotosensitivitets-reaktioner, Palmart erythem, Hævelse i ansigtet, Purpura, Recall fænomen ved strålebehandling	Kutan lupus erythematosus (sjælden), Alvorlige hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (meget sjælden) (se pkt. 4.4)
Knogler, led, muskler og bindevæv	-	Ekstremitetssmerter, Rygsmerter, Ledsmerter	Hævelse af led, Knoglesmerter, Ansigtssmerter, Muskuloskeletal stivhed, Muskelsvaghed	
Nyrer og urinveje	-	-	Hydronefrose, Urininkontinens, Hæmaturi, Nokturi, Forøget blodkreatinin	
Det reproduktive system og mammae	-	-	Vaginal blødning	

Systemorgan-klasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Ikke almindelig *Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Almenesymptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, Asteni	Feber, Perifere ødemer, Utilpashed, Brystsmerter	Ødem, Kuldegysninger, Influenzalignende symptomer, Kulderystelser, Øget kropstemperatur	

** Baseret på erfaringer efter markedsføring kan vedvarende eller svært palmar-plantar erytrodysæstesi syndrom i sidste ende forårsage, at fingeraftrykket forsvinder (se pkt. 4.4)

Capecitabin i kombinationsbehandling
Tabel 5 viser de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af capecitabin administreret i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De er baseret på sikkerhedsdata fra flere end 3.000 patienter. Bivirkningerne er anført i en passende frekvensgruppering (Meget almindelig eller Almindelig) i henhold til den højeste hyppighed, der er set i et af de store kliniske studier. Bivirkningerne er kun anført, hvis de er set **ud over** dem, set med capecitabin-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med capecitabin-monoterapi (se tabel 4). Ikke almindelige bivirkninger**,** der er rapporteret ved behandling med capecitabin i kombination med andre lægemidler, er i overensstemmelse med de bivirkningsrapporteringer, der er rapporteret for capecitabin-monoterapi eller for monoterapi med kombinationslægemidlet (i litteratur og/eller respektive produktresuméer).

Nogle af bivirkningerne er reaktioner, som er almindeligt observeret med kombinationslægemidlet (f.eks. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertension set med bevacizumab); en forværring ved capecitabin-behandlingen kan dog ikke udelukkes.

Tabel 5 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med capecitabin i kombinationsbehandling set **ud over** bivirkninger efter behandling med capecitabin-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med capecitabin-monoterapi

Systemorganklasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Infektioner og parasitære sygdomme	-	Herpes zoster, Urinvejsinfektion, Oral candidiasis, Øvre luftvejsinfektion, Rhinitis, Influenza, +Infektion, Oral herpes	
Blod og lymfesystem	+Neutropeni, +Leukopeni, +Anæmi, +Neutropenisk feber, Trombocytopeni	Knoglemarvsdepression, +Febril neutropeni	
Immunsystemet	-	Overfølsomhed	

Systemorganklasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hypokaliæmi, Hyponatriæmi, Hypomagnesiæmi, Hypokalcæmi, Hyperglycæmi	
Psykiske forstyrrelser	-	Søvnforstyrrelser, Angst	
Nervesystemet	Paræstesi, Dysæstesi, Perifer neuropati, Perifer sensorisk neuropati, Dysgeusi, Hovedpine	Neurotoksicitet, Tremor, Neuralgi, Overfølsomhedsreaktioner, Hypoæstesi	
Øjne	Øget tåresekretion	Synsforstyrrelser, Tørre øjne, Øjensmerter, Synsnedsættelse, Sløret syn	
Øre og labyrint	-	Tinnitus, Hypoakusis	
Hjerte	-	Atrieflimren, Iskæmisk hjertesygdom/infarkt	
Vaskulære sygdomme	Ødem i underekstremiteter, Hypertension, +Embolisme og tromboser	Ansigtsrødme, Hypotension, Hypertensiv krise, Hedetur, Flebitis	
Luftveje, thorax og mediastinum	Ondt i halsen, Farynxdysæstesi	Hikke, Faryngolaryngeal smerte, Dysfoni	
Mave-tarmkanalen	Obstipation, Dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, Sår i munden, Gastritis, Abdominal distension, Gastroøsofageal refluxsygdom, Smerter i munden, Dysfagi, Rektal blødning, Nedre abdominalsmerter, Oral dysæstesi, Oral paræstesi, Oral hypoæstesi, Abdominal ubehag	
Lever og galdeveje	-	Unormal leverfunktion	
Hud og subkutane væv	Alopeci, Neglesygdomme	Hyperhidrose, Erytematøst udslæt, Urticaria, Nattesved	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi, Artralgi, Smerter i ekstremiteterne	Kæbesmerter, Muskelspasmer, Trismus, Muskelsvaghed	
Nyrer og urinveje	-	Hæmaturi, Proteinuri, Nedsat renal kreatininclearance, Dysuri	Akut nyresvigt som følge af dehydrering (sjælden)

Systemorganklasse	Meget almindelig *Alle grader*	Almindelig *Alle grader*	Sjælden/meget sjælden (erfaringer efter markedsføring)
Almenesymptomer og reaktioner på administationsstedet	Pyreksi, Svaghed, +Letargi, Temperatur intolerance	Mukosal inflammation, Smerter i ekstremiteterne, Smerter, Kuldegysninger, Brystsmerter, Influenzalignende symptomer, +Feber, Infusionsrelateret reaktion, Reaktion på injektionsstedet, Smerter på infusionsstedet, Smerter på injektionsstedet	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	-	Kontusion	

+ For hver term er hyppigheden baseret på bivirkninger af alle grader. For termer markeret med "+" er hyppigheden baseret på bivirkninger af grad 3-4. Bivirkningerne er anført i frekvensgruppering ud fra den højeste hyppighed set i en af de store kliniske studier.

<u>*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*</u>

<u>*Hånd- og fodsyndrom (se pkt. 4.4)*</u>
For capecitabindosis på 1.250 mg/m^2 to gange dagligt på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hånd- og fodsyndrom i alle grader med en hyppighed på 53 % til 60 % i cabecitabin-monoterapistudierne (bestående af studier i adjuverende behandling af kolonkræft, behandling af metastatisk kolorektalkræft og behandling af brystkræft). Den observerede hyppighed var på 63 % i capecitabin/docetaxel-armen i behandlingen af metastatisk brystkræft. For en capecitabindosis på 1.000 mg/m^2 to gange daglig på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hånd- og fodsyndrom i alle grader med en hyppighed på 22 % til 30 % i capecitabin-kombinationsbehandling.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin-monoterapi eller capecitabin i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at hånd- og fodsyndrom (alle grader) forekom hos 2.066 (43 %) patienter gennemsnitligt 239 [95 % konfidensinterval 201, 288] dage efter behandlingsstart med capecitabin. I alle studierne kombineret var følgende kovarianter statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hånd- og fodsyndrom: stigende capecitabin-startdosis (gram), faldende kumulativ capecitabin-dosis (0,1 *kg), stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger, længere behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse), kvindeligt køn og med en god ECOG performancestatus ved *baseline* (0 *versus* ≥1).

<u>*Diarré (se pkt. 4.4)*</u>
Capecitabin kan inducere forekomsten af diarré, hvilket er observeret i op til 50 % af patienterne.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste i alle studier kombineret at følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af diarré: stigende capecitabin-startdosis (gram), længere behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse) samt kvindeligt køn. Følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en faldende risiko for udviklingen af diarré: øget kumulativ capecitabin-dosis (0,1 *kg) og med stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger.

<u>*Kardiotoksicitet (se pkt. 4.4)*</u>
Ud over de bivirkninger, der er anført i tabel 4 og 5, blev der i forbindelse med capecitabin-monoterapi observet bivirkninger med en hyppighed på mindre end 0,1 %. Bivirkningerne er baseret

på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier med 949 patienter (2 fase III- og 5 fase II-kliniske studier i metastatisk kolorektalkræft og metastatisk brystkræft) og omfatter: kardiomyopati, hjerteinsufficiens, dødsfald og ventrikulære ekstrasystoler.

Encephalopati
Baseret på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier, blev der ud over de bivirkninger, som er anført i tabel 4 og 5, observeret encephalopati som værende forbundet med anvendelsen af capecitabin-monoterapi med en hyppighed på mindre end 0,1 %.

Eksponering for delte eller knuste capecitabin-tabletter
Skulle eksponering for delte eller knuste capecitabin-tabletter hænde, er følgende bivirkninger observeret: øjenirritation, hævelse af øjnene, hududslæt, hovedpine, parestæsi, diarré, kvalme, maveirritaiton samt opkast.

Særlige populationer

Ældre (se pkt. 4.2)
En analyse af sikkerhedsdata fra patienter ≥ 60 år, som behandledes med capecitabin-monoterapi og en analyse af patienter, som behandledes med capecitabin plus docetaxel, viste en stigning i incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 og 4 og af behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger, sammenlignet med patienter < 60 år. Der var flere patienter ≥ 60 år, som behandledes med capecitabin plus docetaxel, som måtte stoppe behandlingen tidligt på grund af bivirkninger, sammenlignet med patienter < 60 år.

Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var stigende alder (ved 10-års forøgelse) statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hånd- og fodsyndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

Køn
Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var kvindeligt køn statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hånd- og fodsyndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

Nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2)
En analyse af sikkerhedsdata fra patienter, som fik capecitabin-monoterapi (kolorektalkræft) og som havde nyreinsufficiens ved *baseline*, viste, at der var en stigning i hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger, grad 3 og 4, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (36 % hos patienter uden nyreinsufficiens n=268 vs. henholdsvis 41 % hos patienter med let nyreinsufficiens n=257 og 54 % hos patienter med moderat nyreinsufficiens n=59) (se pkt. 5.2). Patienter med moderat nyreinsufficiens fik hyppigere dosis reduceret (44 %) vs. 33 % og 32 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens og havde flere tidlige behandlingsophør (21 % behandlingsophør i de første to serier) vs. 5 % og 8 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer
Symptomerne på akut overdosering omfatter kvalme, opkastning, diarré, mucositis, gastrointestinal irritation og blødning samt knoglemarvssuppression.

Behandling
Den medicinske behandling af overdosering omfatter de sædvanlige terapeutiske og støttende medicinske interventioner, som sigter på at afhjælpe de kliniske symptomer og forebygge evt. komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, antimetabolit, ATC kode: L01BC06.

Capecitabin er et non-cytotoksisk fluorpyrimidincarbamat, som virker som en oral administreret prækursor for det cytotoksiske 5- fluorouracil (5-FU). Capecitabin aktiveres via flere enzymatiske trin (se pkt. 5.2). Enzymet thymidinfosforylase (ThyPase), som er involveret i den endelige omdannelse til 5-FU, findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. I humane cancerxenotransplantationsmodeller har capecitabin vist en synergistisk effekt i kombination med docetaxel, som kan være relateret til docetaxels opregulering af thymidinfosforylase.

Der er holdepunkter for at metabolismen af 5-FU i den anabolske pathway blokerer metyleringen af desoxyuridylsyre til thymidylssyre og derved interfererer med desoxyribonukleinsyresyntesen (DNA). Inkorporeringen af 5-FU medfører hæmning af RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledelingen og cellevæksten, virker 5-FU muligvis ved at skabe et thymidindeficit, som provokerer ubalanceret vækst og død af en celle. Virkningen af DNA og RNA deprivation er tydeligst på de celler, som proliferer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Kolon- og kolorektalkræft:

Adjuverende monoterapi med capecitabin ved kolonkræft
Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af capecitabin som adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (XACT-Studie; M66001). I dette studie blev 1.987 patienter randomiseret til behandling med capecitabin (1.250 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, givet som 3-ugers serier i 24 uger) eller til behandling med 5-FU og leucovorin (Mayo Clinic-regime: 20 mg/m^2 leucovorin intravenøs, efterfulgt af 425 mg/m^2 intravenøs 5-FU som bolus på dag 1 til 5, hver 28. dag i 24 uger). Capecitabin var mindst ækvivalent med 5-FU/LV intravenøs mht. sygdomsfri overlevelse i protokolpopulationen (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensinterval 0,80-1,06). I testene hos den samlede randomiseringspopulation for forskel mellem capecitabin og 5-FU/LV mht. sygdomsfri og samlet overlevelse var hazard ratios hhv. 0,88 (95 % konfidensinterval 0,77 – 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95 % konfidensinterval 0,74 – 1,01; p = 0,060). Den mediane tid for follow/up på analysetidspunktet var 6,9 år. I en forudplanlagt multivariat Cox-analyse blev det vist, at capecitabin er bedre sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var præspecificerede i den statistiske analyseplan for inklusion i modellen: Alder, tid fra operation til randomisering, køn, CEA-værdier ved *baseline*, lymfeknuder ved *baseline* samt land. I den samlede randomiseringspopulation blev capecitabin vist at være bedre end 5-FU/LV mht. sygdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % konfidensinterval 0,739 - 0,976; p = 0,0212) og mht. samlet overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % konfidensinterval 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Adjuverende kombinationsterapi ved kolonkræft
Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af capecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) til adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (studie NO16968). I dette studie blev 944 patienter randomiseret til 3-ugers-cykler i 24 uger med capecitabin (1.000 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af én uges pause) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m^2 intravenøs infusion over 2 timer på dag 1 hver 3. uge). 942 patienter blev randomiseret til bolus 5-FU og leucovorin. I den primære analyse af sygdomsfri overlevelse hos ITT-populationen, viste XELOX sig at være signifikant superior i forhold til 5-FU/LV (hazard ratio = 0,80, 95 % konfidensinterval = [0,69;

0,93], p = 0,0045). Raten for 3 års sygdomsfri overlevelse var 71 % for XELOX *versus* 67 % for 5-FU/LV. Analysen for det sekundære endepunkt, relapsfri overlevelse, støtter dissse resultater med en hazard ratio på 0,78 (95 % konfidensinterval = [0,67; 0,92], p = 0,0024) for XELOX *versus* 5-FU/LV. XELOX viste en tendens til en bedre samlet overlevelse med en hazard ratio på 0,87 (95 % konfidensinterval = [0,72; 1,05], p = 0,1486), hvilket svarer til en reduktion i risikoen for dødsfald på 13 %. Raten for 5 års samlet overlevelse var 78 % for XELOX *versus* 74 % for 5-FU/LV. Effektdata er baseret på en gennemsnitlig observationstid på 59 måneder for samlet overlevelse og 57 måneder for sygdomsfri overlevelse. Hos ITT-populationen var raten for behandlingsophør på grund af bivirkninger højere i XELOX kombinationsterapi-armen (21 %) sammenlignet med den i 5-FU/LV monoterapi-armen (9 %).

Monoterapi med capecitabin ved metastatisk kolorektalkræft
Data fra to identisk designede, randomiserede, kontrollerede, kliniske multicenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter anvendelsen af capecitabin til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I studierne blev 603 patienter randomiserede til behandling med capecitabin (1.250 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, og givet som 3-ugers serier). 604 patienter randomiseredes til behandling med 5-FU og leucovirin (Mayo regime: 20 mg/m^2 leucovirin intravenøs efterfulgt af en 5-FU bolus på 425 mg/m^2 intravenøs på dag 1 til 5, hver 28. dag). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population var (investigators vurdering) 25,7 % (capecitabin) vs. 16,7 % (Mayo regime), p< 0,0002. Den mediane tid til progression var 140 dage (capecitabin) vs. 144 dage (Mayo regime). Den mediane overlevelse var 392 dage (capecitabin) vs. 391 dage (Mayo regime). Der er for tiden ingen data om capecitabin-monoterapi af kolorektalkræft sammenlignet med 1. linjekombinationsbehandlinger.

Kombinationsterapi i 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft
Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16966) understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. Studiet indeholdte to dele: En initial 2-arms del, i hvilken 634 patienter blev randomiseret i to forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX eller FOLFOX-4, og efterfølgende 2*2 design, i hvilken 1.401 patienter blev randomiseret til 4 forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab og FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabel 6 vedrørende behandlingsregimer.

Tabel 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	**Startdosis**	**Plan**
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m^2 intravenøs 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uge Leucovorin på dag 1 og 2, hver 2. uge 5-fluorouracil intravenøs bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uge
	Leucovorin	200 mg/m^2 intravenøs 2 timer	
	5-Fluorouracil	400 mg/m^2 intravenøs bolus, efterfulgt af 600 mg/ m^2 intravenøs 22 timer	
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg intravenøs 30-90 min.	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uge
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m^2 intravenøs 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3. uge Capecitabin oral to gange daglig i 2 uger (efterfulgt af 1 uge uden behandling)
	Capecitabin	1.000 mg/m^2 oral 2 gange daglig	

	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenøs 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uge
5-Fluorouracil:	intravenøs bolus injektion umiddelbart efter leucovorin		

I den egnede patientpopulation og intent-to-treat-populationen blev der demonstreret non-inferioritet af XELOX-armen, sammenlignet med FOLFOX-4-armen, med hensyn til progressionsfri overlevelse (se tabel 7). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til den samlede overlevelse (se tabel 7). En sammenligning af XELOX plus bevacizumab *versus* FOLFOX-4 plus bevacizumab var en præspecificeret eksplorativ analyse. Sammenligningen viste, at XELOX plus bevacizumab svarede til FOLFOX-4 plus bevacizumab med hensyn til progressionsfri overlevelse (hazard ratio 1,01; 97,5 % konfidensinterval 0,84 - 1,22). Den mediane follow-up-tid på tidspunktet for de primære analyser i intent-to-treat-populationen var 1,5 år; data fra analyser efter yderligere et års follow-up fremgår også af tabel 7). Analysen af progressionsfri overlevelse on-treatment bekræftede dog ikke resultaterne fra den generelle progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse: Hazard ratioen for XELOX *versus* FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % konfidensinterval 1,07 - 1,44. Selvom sensitivitetsanalyser viser, at forskelle i behandlingsskemaer og tidspunkt for tumorvurdering påvirker analysen for progressionsfri overlevelse on-treatment, er der ikke fundet en fyldestgørende forklaring på dette fund.

Tabel 7 Nøgleresultaterne for effekt af non-inferioritetsanalysen af studie NO16966

PRIMÆRE ANALYSE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT: N=1017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)**	
Population	**Mediane tid til event (dage)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri overlevelse			
EPP	241	259	1,05 (094; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Samlet overlevelse			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ET ÅRS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	**Mediane tid til event (dage)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri overlevelse			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Samlet overlevelse			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=egnet patientpopulation; **ITT=intent-to-treat population

I et randomiseret, kontrolleret fase III-studie (CAIRO) blev effekten af capecitabin ved anvendelse af en initialdosis på 1.000 mg/m^2 i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft undersøgt. 820 patienter blev randomiseret til at få enten sekventiel behandling (n = 410) eller kombinationsbehandling (n = 410). Den sekventielle behandling bestod af 1. linjebehandling med capecitabin (1.250 mg/m^2 to gange daglig i 14 dage), 2. linjebehandling med irinotecan (350 mg/m^2 på dag 1) og 3. linjebehandling en kombination af capecitabin (1.000 mg/m^2 2 gange dagligt i 14 dage) med oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod af 1. linjebehandling med capecitabin (1.000 mg/m^2 to gange daglig i 14 dage) kombineret med irinotecan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) og 2. linjebehandling med capecitabin (1.000 mg/m^2 to gange dagligt i 14 dage) plus oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Alle behandlingsserier blev administreret med 3 ugers interval. I 1. linjebehandlingen var

den mediane progressionsfri overlevelse i *intent-to-treat*-populationen 5,8 måneder (95 % konfidensinterval 5,1 – 6,2 måneder) for capecitabin-monoterapi og 7,8 måneder (95 % konfidensinterval 7,0 -8,3 måneder; p = 0,0002) for XELIRI. 1. linjebehandling med XELIRI var dog forbundet med en øget incidens af gastrointestinal toksicitet og neutropeni (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og 1. linjebehandling med capecitabin).

XELIRI er blevet sammenlignet med 5-fluoruracil + irinotecan (FOLFIRI) hos patienter med metastatisk kolorektalkræft i tre randomiserede studier. XELIRI-regimerne inkluderede capecitabin 1.000 mg/m^2 2 gange dagligt på dag 1-14 i en serie på 3 uger kombineret med irinotecan 250 mg/m^2 på dag 1. I det største studie (studie BICC-C) blev patienterne randomiseret til ublindet enten at få FOLFIRI (n=144), bolus-5-fluoruracil (mIFL) (n=145) eller XELIRI (n=141). Patienterne blev yderligere randomiseret til dobbeltblindet enten at få behandling med celecoxib eller placebo. Den mediane progressionsfri overlevelse var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL (p = 0,004 ved sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI (p = 0,015). Den mediane samlede overlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mIFL (p = 0,09) og 18,9 måneder for XELIRI (p = 0,27). Patienter behandlet med XELIRI oplevede i langt højere grad gastrointestinal toksicitet sammenlignet med FOLFIRI (48 % og 14 % fik diarré ved henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

I EORTC-studiet blev patienterne randomiseret til ublindet at få enten FOLFIRI (n=41) eller XELIRI (n=44). Patienterne blev yderligere randomiseret til dobbeltblindet at få behandling med enten celecoxib eller placebo. Den mediane progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse var kortere for XELIRI *versus* FOLFIRI (progressionsfri overlevelse 5,9 måneder versus 9,6 måneder og samlet overlevelse 14,8 versus 19,9 måneder). Herudover blev der hos patienter, der fik XELIRI-regimet, rapporteret en langt højere frekvens af diarré (41 % ved XELIRI og 5,1 % ved FOLFIRI).

I studiet publiceret af Skof et al blev patienterne randomiseret til enten at få FOLFIRI eller XELIRI. Samlet responsrate var 49 % i XELIRI-armen og 48 % i FOLFIRI-armen (p = 0,76). Ved afslutningen af behandlingen havde 37 % af patienterne i XELIRI-armen og 26 % af patienterne i FOLFIRI-armen ingen tegn på sygdommen (p = 0,56). Toksiciteten ved behandlingerne var sammenlignelig på nær neutropeni, som blev rapporteret oftere hos patienter i FOLFIRI-armen.

Montagnani et al brugte resultaterne fra de tre ovenstående studier til at fremlægge en samlet analyse af randomiserede studier, der sammenligner FOLFIRI- og XELIRI-behandlingsregimer ved behandling af metastatisk kolorektalkræft. FOLFIRI blev associeret med en signifikant reduktion i risikoen for progression (*hazard ratio* = 0,76; 95 % konfidensinterval 0,62-0,95; p < 0,01). Dette resultat skyldes til dels den dårlige tolerance af de anvendte XELIRI-regimer.

Data fra et randomiseret klinisk studie (Souglakos et al, 2012), som sammenlignede FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse mellem de to behandlinger. Patienterne blev randomiseret til enten at få FOLFIRI plus bevacizumab (arm-A, n=167) eller XELIRI plus bevacizumab (arm-B, n=166). I arm-B bestod det anvendte XELIRI-regime af 1.000 mg/m^2 capecitabin 2 gange dagligt i 14 dage plus 250 mg/m^2 irinotecan på dag 1. For henholdsvis FOLFIRI plus bevacizumab og XELIRI plus bevacizumab var den mediane progressionfri overlevelse 10,0 og 8,9 måneder; p = 0,64, samlet overlevelse var 25,7 og 27,5 måneder; p = 0,55, og responsrater 45,5 % og 39,8 %; = 0,32. Patienter behandlet med XELIRI plus bevacizumab rapporterede signifikant højere incidenser af diarré, febril neutropeni og hånd-fod-hudreaktioner end patienter behandlet med FOLFIRI plus bevacizumab med signifikant højere frekevens af forsinkelse i behandling, dosisreduktioner og seponering af behandling.

Data fra et randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterstudie (AIO KRK 0604) støtter anvendelsen af en initial capecitabin-dosis på 800 mg/m^2 i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan og bevacizumab som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft. 120 patienter blev randomiseret til at få et modficeret XELIRI-regime med capecitabin (800 mg/m^2 2 gange dagligt i to uger efterfulgt af 7 dages pause), irinotecan (200 mg/m^2 som infusion over 30 minutter på dag 1 hver tredje uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som infusion over 30 til 90 minutter på dag 1 hver tredje uge). 127 patienter blev randomiseret til behandling med capecitabin (1.000 mg/m^2 2 gange dagligt i to uger

efterfulgt af 7 dages pause), oxaliplatin (130 mg/m^2 som infusion over 2 timer på dag 1 hver tredje uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som infusion over 30 til 90 minutter på dag 1 hver tredje uge). Behandlingsresponset efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode for studie-populationen på 26,2 måneder er som vist nedenfor:

Tabel 8 Nøgleresultater for effekt fra AIO KRK-studiet

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: N = 127)***	***Modificeret XELIRI + bevacizumab (ITT: N = 120)***	***Hazard ratio 95% konfidensinterval p-værdi***
Progressionsfri overlevelse efter 6 måneder			
ITT ***95 % konfidensinterval***	***76 %*** ***69 – 84 %***	***84 %*** ***77 – 90 %***	**-**
Median progressionsfri overlevelse			
ITT ***95 % konfidensinterval***	***10,4 måneder*** ***9,0 – 12,0***	***12,1 måneder*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***p = 0,30***
Median samlet overlevelse			
ITT ***95 % konfidensinterval***	***24,4 måneder*** ***19,3 – 30,7***	***25,5 måneder*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***0,68 – 1,19*** ***p = 0,45***

Kombinationsterapi i 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft
Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16967) understøtter anvendelsen af capecitabin i kombination med oxaliplatin til 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I denne undersøgelse blev 627 patienter med metastatisk kolorektalkræft, som tidligere havde fået behandling med irinotecan i kombination med fluorpyrimidin som 1. linje-behandling, randomiseret til behandling med XELOX eller FOLFOX-4. For doseringen af XELOX og FOLFOX-4 (uden tillæg af placebo eller bevacizumab) se tabel 6. Det blev vist, at XELOX var non-inferior i forhold til FOLFOX-4 med hensyn til progressionsfri overlevelse i per-protokolpopulationen og intent-to-treat-populationen (se tabel 9). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til samlet overlevelse (se tabel 9). Den mediane follow-up tid på tidspunktet for den primære analyse i intent-to-treat-populationen var 2,1 år. Data fra analyser efter yderligere 6 måneders follow-up fremgår også af tabel 9.

Tabel 9 Nøgleresultater fra non-inferioritetsanalyserne af studie NO16967

PRIMÆRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Population	**Mediane tid til event (dage)**		**HR (95% KI)**
Parameter: Progressionsfri overlevelse			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Samlet overlevelse			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 MÅNEDERS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	**Mediane tid til event (dage)**		**HR (95% KI)**
Parameter: Progressionsfri overlevelse			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Samlet overlevelse			

PRIMÆRE ANALYSE			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Fremskreden ventrikelkræft:

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med fremskreden ventrikelkræft støtter anvendelsen af capecitabin som 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (ML17032). I dette studie blev 160 patienter randomiseret til behandling med capecitabin (1.000 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause) og cisplatin (80 mg/m^2 som en 2-timers infusion hver 3. uge). I alt blev 156 patienter randomiseret til behandling med 5-FU (800 mg/m^2 dagligt som kontinuerlig infusion på dag 1 til 5 hver 3. uge) og cisplatin (80 mg/m^2 som en 2-timers infusion på dag 1 hver 3. uge). Capecitabin var i kombination med cisplatin non-inferiørt i forhold til 5-FU i kombination med cisplatin med hensyn til progressionsfri overlevelse i per protokolanalysen (hazard ratio 0,81; 95 % konfidensinterval 0,63 – 1,04). Den mediane progressionsfrie overlevelse var 5,6 måneder (capecitabin + cisplatin) *versus* 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). Resultatet for hazard ratio for varighed af overlevelse (samlet overlevelse) svarede til resultatet for hazard ratio for progressionsfri overlevelse (hazard ratio 0,85, 95 % konfidensinterval 0,64 – 1,13). Den mediane varighed for overlevelse var 10,5 måneder (capecitabin + cisplatin) *versus* 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra et randomiseret fase III-multicenterstudie, der sammenlignede capecitabin med 5-FU og i kombination med enten oxaliplatin eller cisplatin til patienter med fremskreden ventrikelkræft, støtter anvendelse af capecitabin til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (REAL-2). I dette studie blev 1002 patienter randomiseret i et 2x2 faktor design til en af følgende fire arme:

- ECF: epirubicin (50 mg/ m^2 som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m^2 som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m^2 dagligt givet som kontinuerlig infusion via et centralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/ m^2 som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m^2 som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og capecitabin (625 mg/m^2 to gange dagligt givet kontinuerligt).
- EOF: epirubicin (50 mg/ m^2 som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m^2 dagligt givet som kontinuerlig infusion via en central linje).
- EOX: epirubicin (50 mg/ m^2 som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og capecitabin (625 mg/m^2 to gange dagligt givet kontinuerligt).

Den primære effektanalyse i per protokolpopulationen demonstrerede non-inferioritet i samlet overlevelse for capecitabin *versus* 5-FU regimerne (hazard ratio 0,86; 95 %konfidensinterval 0,8 - 0,99) og for oxaliplatin mod cisplatinbaserede regimer (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensinterval 0,80 - 1,1). Den mediane samlede overlevelse var 10,9 måneder for de capecitabinbaserede regimer og 9,6 måneder for de 5-FU-baserede regimer. Den mediane samlede overlevelse var 10,0 måneder for de cisplatinbaserede regimer og 10,4 måneder for de oxaliplatin-baserede regimer.

Capecitabin har også været anvendt i kombination med oxaliplatin til behandling af fremskreden ventrikelkræft. Studier med capecitabin-monoterapi indikerer, at capecitabin har effekt i fremskreden ventrikelkræft.

Kolonkræft, kolorektalkræft og fremskreden ventrikelkræft, metaanalyse
En metaanalyse af seks kliniske forsøg (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 og M17032) støtter, at capecitabin kan erstatte 5-FU i mono- og kombinationsbehandling af gastrointestinal kræft. Den poolede analyse omfatter 3097 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt capecitabin, og 3074 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt 5-FU. Den mediane samlede overlevelse var 703 dage (95 % konfidensinterval: 671, 745) hos patienter, som

blev behandlet med regimer, der indeholdt capecitabin og 683 dage (95 % konfidensinterval: 646, 715) hos patienter, som blev behandlet med regimer, der indeholdt 5-FU. Hazard ratio for samlet overlevelse var 0,94 (95 % konfidensinterval: 0,89; 1,00: p = 0,0489). Det indikerer, at regimer, som indeholder capecitabin, er non-inferiøre i forhold til regimer, som indeholder 5-FU.

Brystkræft:

Kombinationsbehandling med capecitabin og docetaxel ved lokal advanceret eller metastatisk brystkræft
Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie støtter anvendelsen af capecitabin i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoksisk kemoterapi, inklusive et antracyklin, har svigtet. I dette studie randomiseredes 255 patienter til behandling med capecitabin (1.250 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause og behandling med docetaxel 75 mg/m^2 som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/m^2 som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med capecitabin + docetaxel (p = 0,0126). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + capecitabin) vs. 352 dage (docetaxel alene). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (capecitabin + docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med capecitabin + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (capecitabin + docetaxel) vs. 128 dage (docetaxel alene).

Monoterapi med capecitabin efter svigt af taxaner og kemoterapi, som indeholder antracykliner, og af patienter til hvem behandling med antracykliner ikke er indiceret
Data fra to kliniske multicenterstudier i fase II støtter anvendelsen af capecitabin-monoterapi hos patienter, hos hvem taxoider og et antracyklinindeholdende kemoterapiregime har svigtet, eller hos hvem yderligere antracyklinbehandling ikke er indiceret. I disse studier blev 236 patienter behandlet med capecitabin (1.250 mg/m^2 to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause). De totale objektive responsrater (investigators vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andet studie). Den mediane tid indtil progression var 93 og 98 dage. Den mediane overlevelse var 384 og 373 dage.

Alle indikationer

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin-monoterapi eller capecitabin i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at patienter behandlet med capecitabin, som udviklede hånd- og fodsyndrom, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke udviklede hånd- og fodsyndrom: gennemsnitlige samlede overlevelse var 1.100 dage (95 % konfidensinterval 1.007; 1.200) *versus* 691 dage (95 % konfidensinterval 638; 754). Hazard ratio var 0,61 (95 % konfidensinterval 0,56; 0,66).

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har fraveget betingelsen til at fremlægge resultater af studier med referencepræparatet indeholdende capecitabin i alle undergrupper af den pædiatriske population i colon- og rektumadenocarcinom og gastrisk karcinom (se pkt. 4.2 for information) om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Capecitabins farmakokinetik er undersøgt i dosisintervallet 502 – 3.514 mg/m^2/dag. Parametrene for capecitabin, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) var ens på dag 1 og 14. AUC for 5-FU var 30-35 % højere på dag 14. Dosisreduktion af capecitabin nedsætter den systemiske eksponering for 5-FU mere end svarende til dosisproportionaliteten på grund af den aktive metabolits non-lineære farmakokinetik.

Absorption
Efter oral administration absorberes capecitabin hurtigt og fuldstændigt efterfulgt af en omfattende

omdannelse til metabolitterne 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administration sammen med føde nedsætter hastigheden af capecitabinabsorptionen, men medfører kun mindre virkning på 5'-DFURs AUC og på AUC af den efterfølgende metabolit 5-FU. Efter en dosis på 1250 mg/m^2 efter indtagelse af føde var peak-plasmakoncentrationerne på dag 14 (C_{max}, µg/ml) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 og 5,46. Tiden indtil peak-plasmakoncentrationen (T_{max}, timer) var 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 og 3,34. $AUC_{0-\infty}$ værdierne (µg•time/ml var 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 og 36,3.

Fordeling
Humane plasmaundersøgelser in *vitro* har vist at capecitabin, 5′-DFCR, 5′-DFUR og 5-FU er hhv. 54 %, 10 %, 62 % og 10 % bundet til protein, hovedsageligt til albumin.

Biotransformation
Capecitabin metaboliseres først af hepatisk carboxylesterase til 5'-DFCR, som derefter omdannes til 5'-DFUR af cytidindeaminase, som fortrinsvis findes i leveren og i tumorvæv. Den videre katalytiske aktivering af 5'-DFUR sker derefter ved hjælp af thymidinfosforylase (ThyPase). Enzymerne, som er involverede i den katalytiske aktivering findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. Den sekventielle enzymatiske biotransformation af capecitabin til 5-FU fører til højere koncentrationer inden i tumorcellerne. For så vidt angår kolorektale tumorer synes dannelsen af 5-FU hovedsageligt at være lokaliseret til stromale tumorceller. Efter oral administration af capecitabin til patienter med kolorektalkræft var forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstødende væv 3,2 (spændvidde: 0,9 – 8,0). Forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i tumor og plasma var 21,4 (spændvidde: 3,9 – 59,9, n=8), mens forholdet mellem normalt væv og plasma var 8,9 (spændvidde: 3,0 – 25,8, n=8). Thymidinfosforylaseaktiviteten var 4 gange større i primært kolorektalt tumorvæv end i det tilstødende normale væv. I henhold til immunohistokemiske studier synes thymidinfosforylase hovedsageligt lokaliseret i stromale tumorceller.

5-FU nedbrydes yderligere af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det meget mindre toksiske dihydro-5-fluoruracil (FUH_2). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Endeligt spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL), som udskilles i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) aktiviteten er det hastighedsbestemmende trin. DPD deficit kan medføre øget toksicitet af capecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Elimination
Eliminationshalveringstiden ($t_{½}$, timer) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Capecitabin og dets metabolitter udskilles primært i urinen. 95,5 % af den indgivne capecitabindosis genfandtes i urinen. Udskillelse i fæces er minimal (2,6 %). Hovedmetabolitten som udskilles i urinen er FBAL, der repræsenterer 57 % af den indgivne dosis. Ca. 3 % af den indgivne dosis udskilles uændret i urinen.

Kombinationsbehandling
Fase I-studier, som evaluerede capecitabins effekt på enten docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af capecitabin på hverken docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik (C_{max} og AUC) og inden effekt af docetaxel eller paclitaxel på 5'-DFUR's farmakokinetik.

Farmakokinetik i specielle populationer
Efter capecitabin-behandling af 505 patienter med kolorektalkræft, som fik 1250 mg/m^2 to gange dagligt, blev der foretaget en populationsfarmakokinetisk analyse. Køn, tilstedeværelse eller fravær af levermetastaser ved *baseline*, Karnofsky Performance Status, total bilirubin, serum-albumin, ASAT og ALAT havde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken af 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

Leverinsufficiens pga. Levermetastaser.
I henhold til et farmakokinetisk studie på kræftpatienter med let til moderat leverinsufficiens pga. levermetastaser kan capecitabins biotilgængelighed og eksponeringen for 5-FU øges sammenlignet med patienter uden leverinsufficiens. Der findes ingen farmakokinetiske data om patienter med svær leverinsufficiens.

Nyreinsufficiens.
Baseret på et farmakokinetisk studie hos kræftpatienter med let til svær nyreinsufficiens er der ingen tegn på effekt af creatininclearance på farmakokinetikken af det intakte lægemiddel og 5-FU. Creatininclearance påvirkede den systemiske eksponering af 5'-DFUR (35 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %) og FBAL (114 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %). FBAL er en metabolit uden antiproliferativ aktivitet.

Ældre.
Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser, som omfattede patienter i mange aldre (27 – 86 år), og som omfattede 234 (46 %) patienter, som var mindst 65 år, spillede alderen ingen rolle for farmakokinetikken af 5'-DFUR og 5-FU. FBAL's AUC steg med alderen (20 % stigning i alder medførte 15 % stigning i FBAL's AUC). Denne stigning skyldes formentlig en ændring i nyrefunktionen.

Etniske faktorer.
Efter oral administration af 825 mg/m^2 capecitabin to gange dagligt i 14 dage, havde patienter af japansk oprindelse (n=18) omkring 36 % lavere C_{max} og 24 % lavere AUC for capecitabin end patienter af kaukasisk oprindelse (n=22). Patienter af japansk oprindelse havde også omkring 25 % lavere C_{max} og 34 % lavere AUC for FBAL end patienter af kaukasisk oprindelse. Den kliniske betydning af disse forskelle er ukendt. Der forekom ingen signifikant forskel i eksponeringen af andre metabolitter (5´-DFCR, 5´-DFUR og 5-FU).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsforsøg med gentagne doser førte dagligt oral administration af capecitabin til cynomolgusabe og mus til toksiske virkninger, typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, det lymfoide og det hæmatopoietiske system. De toksiske virkninger var reversible. Efter behandling med capecitabin er der set hudtoksicitet, karakteriseret ved degenerative/regressive forandringer. Capecitabin var fri for hepatisk og CNS toksicitet. Der blev set kardiovaskulær toksicitet (f.eks. forlængelse af PR- og QT-intervallet) hos cynomolgusabe efter intravenøs administration (100 mg/kg), men ikke efter gentagen oral dosering (1.379 mg/m^2/dag).

Et to-års carcinogenicitetsstudie på mus gav ikke holdepunkter for at capecitabin var carcinogent.

I standardfertilitetsundersøgelser blev der observeret påvirkning af fertiliteten på hunmus, som fik capecitabin, men effekten var dog reversibel efter en stoffri periode. Desuden indtraf der i en 13-ugers undersøgelse atrofiske og degenerative forandringer i reproduktionsorganerne hos hanmus; forandringerne var dog reversible efter en stoffri periode (se pkt. 4.6).

I embryotoksiske forsøg og i teratogenicitetsforsøg hos mus blev der set dosisrelaterede stigninger i føtal resorption og teratogenicitet. Hos aber blev der set abort og embryoletalitet efter høje doser, men der var ikke tegn på teratogenicitet.

Capecitabin var ikke mutagent *in vitro* overfor bakterier (Ames test) eller overfor celler fra pattedyr (kinesisk hamster V79/HPRT gene mutation assay). Capecitabin var dog ligesom andre nukleosidanaloger (dvs. 5-FU) klastogent på humane lymfocytter (*in vitro*), og der var et positivt trend i *in vivo* mikronukleustesten på mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

<u>Tabletkernen</u>
Lactose
Croscarmellosenatrium

Hypromellose (E-5)
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Tabletovertrækket
- *Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (6cps)
Talcum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172

- *Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (6cps)
Talcum
Titandioxid (E171)

- *Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter*

Hypromellose (6cps)
Talcum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Aluminium/aluminium-blistere:
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium- eller PVC/PVdC/aluminium-blistere indeholdende 10 filmovertrukne tabletter. Hver pakke indeholder 30, 60 eller 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Procedurer for sikker håndtering af cytotoksiske lægemidler skal følges.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter.
Aluminium/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/001
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/002
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/003

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/004
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/005
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter.
Aluminium/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/007
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/008
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/009

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/010
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/011
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter.
Aluminium/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/013
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/014
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/015

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
30 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/016
60 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/017
120 Filmovertrukne tabletter: EU/1/12/763/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 april 2012
Dato for fornyelse af tilladelsen: 9. december 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter

capecitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg capecitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PVdC/aluminium blistere:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/002 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/003 120 filmovertrukne tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/004 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/005 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/006 120 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ecansya 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter

flersprogede blisterkort:
Ecansya 150 mg tabletter

capecitabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter

capecitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg capecitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PVdC/-aluminium-blistere:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/007 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/008 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/009 120 filmovertrukne tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/010 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/011 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/012 120 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ecansya 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter

flersprogede blisterkort:
Ecansya 300 mg tabletter

capecitabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter

capecitabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg capecitabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/013 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/014 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/015 120 filmovertrukne tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blistere:
EU/1/12/763/016 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/017 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/12/763/018 120 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ecansya 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter

flersprogede blisterkort:
Ecansya 500 mg tabletter

capecitabin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

KRKA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter
Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter
Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter

capecitabin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ecansya til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ecansya
3. Sådan skal du tage Ecansya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ecansya tilhører en gruppe lægemidler som kaldes "cytostatika", som standser væksten af kræftceller. Ecansya indeholder capecitabin, som i sig selv ikke virker cytostatisk. Kun når det er optaget i kroppen ændres det til et aktivt anti-cancer stof (fortrinsvis i svulstvæv).

Ecansya bruges til behandling af kræft i tyktarm, endetarm, mave eller bryst.
Desuden bruges Ecansya til forebyggelse af ny optræden af tyktarmskræft efter fuldstændig fjernelse af svulsten ved operation.

Ecansya kan anvendes enten alene eller i kombination med andre lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ecansya

Tag ikke Ecansya
- hvis du er allergisk over for capecitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ecansya (angivet i punkt 6). Du skal fortælle din læge, hvis du er overfølsom over for eller reagerer kraftigt på dette lægemiddel
- hvis du tidligere har haft alvorlige bivirkninger ved fluorpyrimidin-behandling (en gruppe af kræftlægemidler som fluorouracil)
- hvis du er gravid eller ammer
- hvis du har meget få hvide blodlegemer eller blodplader i blodet (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni)
- hvis du har svære lever eller nyreproblemer
- hvis du ved, at du ikke har nogen aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) (fuldstændig DPD-mangel),
- hvis du bliver behandlet på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 4 uger har været behandlet med brivudin som en del af herpes zosterbehandling (skoldkopper eller helvedesild).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ecansya
- hvis du ved, at du har delvis mangel på aktivitet af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)
- hvis du har et familiemedlem der har delvis eller fuldstændig mangel på enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)
- hvis du har lever- eller nyrelidelser
- hvis du har eller har haft problemer med hjertet (for eksempel uregelmæssig puls eller smerter i brystet eller ryggen i forbindelse med fysisk anstrengelse og på grund af problemer med blodforsyningen til hjertet)
- hvis du har sygdomme i hjernen (for eksempel kræft, der har spredt sig til hjernen eller nerveskader (neuropati)
- hvis du har forstyrrelser i kalkstofskiftet (kan ses ved blodprøver)
- hvis du har sukkersyge
- hvis du ikke kan holde på mad eller vand pga. svær kvalme og opkastning
- hvis du har diarré
- hvis du har eller får væskemangel
- hvis du har forstyrrelser i saltbalancen i blodet (elektrolyt-ubalance kan ses ved blodprøver)
- hvis du tidligere har haft problemer med øjnene, da du herved kan have brug for ekstra kontrol af dine øjne
- hvis du har en alvorlig hudreaktion.

DPD-mangel
DPD-mangel er en genetisk tilstand der almindeligvis ikke er forbundet med helbredsproblemer, medmindre man får bestemte lægemidler. Hvis du har DPD-mangel og tager Ecansya, har du en øget risiko for alvorlige bivirkninger (anført i punkt 4 Bivirkninger). Det anbefales at blive testet for DPD-mangel, inden behandlingen påbegyndes. Hvis du ikke har nogen aktivitet af enzymet, må du ikke tage Ecansya. Hvis du har reduceret enzymaktivitet (delvis mangel) kan din læge ordinere en reduceret dosis. Hvis du er testet negativ for DPD-mangel, kan alvorlige og livstruende bivirkninger stadig forekomme.

Børn og unge
Ecansya er ikke beregnet til børn eller unge. Giv ikke Ecansya til børn eller unge.

Brug af anden medicin sammen med Ecansya
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Det er meget vigtigt, da indtagelse af mere end et lægemiddel på samme tid kan forstærke eller forringe virkningen af lægemidlerne.

Du må ikke tage brivudin (et lægemiddel mod virus til behandling af helvedesild eller skoldkopper) samtidig med du får capecitabin-behandling (dette gælder også perioder, hvor du holder pause og ikke tager capecitabin tabletter).

Hvis du har taget brivudin, skal du vente mindst 4 uger efter endt behandling med brivudin før du må starte behandling med capecitabin. Se også afsnittet 'Tag ikke Ecansya'.

Du skal også være særlig forsigtig, hvis du tager :
- medicin mod urinsyregigt (allopurinol)
- blodfortyndende medicin (coumarin eller warfarin)
- medicin mod kramper eller rystelser (phenytoin)
- alfa-interferon
- får strålebehandling og bestemte lægemidler mod kræft (folinsyre, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan)
- lægemidler til behandling af folsyremangel.

Brug af Ecansya sammen med mad og drikke
Du skal tage Ecansya senest 30 minutter efter et måltid.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid, tror du er gravid, påtænker at blive gravid eller hvis du ammer, bør du snakke med din læge eller apotekspersonalet inden du tager dette lægemiddel. Du må ikke tage Ecansya, hvis du er gravid eller tror du er det.
Du må ikke amme, hvis du tager Ecansya og i 2 uger efter sidste dosis.
Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention under behandling med Ecansya og i 6 måneder efter sidste dosis.
Hvis du er en mandlig patient og din kvindelige partner kan blive gravid, så skal du anvende sikker prævention under behandling med Ecansya og i 3 måneder efter sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Ecansya forårsage svimmelhed, kvalme og træthed. Det er derfor muligt, at Ecansya kan påvirke din evne til at køre bil, og betjene maskiner.

Ecansya indeholder lactose
Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Ecansya

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Ecansya må kun ordineres af læger med erfaring i brug af kræftmedicin.

Din læge vil ordinere en dosis og en behandling som er rigtig for *dig*. Ecansya-dosis er baseret på arealet af din legemsoverflade. Det beregnes ud fra din højde og vægt. Den normale dosis til voksne er 1250 mg/m^2 legemsoverflade to gange dagligt (morgen og aften). Her følger to eksempler: En person, som vejer 64 kg, og som er 1,64 m høj, har et legemsoverfladeareal på 1,7 m^2 og skal tage 4 tabletter á 500 mg og 1 tablet á 150 mg to gange dagligt. En person, som vejer 80 kg, og som er 1,80 m høj, har et legemsoverfladeareal på 2,00 m^2 og skal tage 5 tabletter á 500 mg to gange dagligt.

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du skal tage, hvornår du skal tage den og hvor længe du skal tage lægemidlet.

Det kan være din læge vil have at du for hver dosis skal tage en kombination af *150 mg*, *300 mg* og *500 mg* tabletter.
- Tag tabletterne **morgen** og **aften** på den måde, som din læge har ordineret til dig.
- Tag tabletterne senest **30 min efter et måltid** (morgenmad og aftensmad) **og slug dem hele med vand**. **Du må ikke dele eller knuse tabletterne. Hvis du ikke kan sluge Ecansya tabletterne hele, skal du kontakte din læge eller sygeplejerske.**
- Det er vigtigt at du tager al din medicin som foreskrevet af din læge.

Ecansya-tabletter tages normalt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause (hvor der ikke tages tabletter). Denne 21 dages periode er en behandlingsserie.

I kombination med andre lægemidler kan den almindelige dosis for en voksen være mindre end 1250 mg/m^2 legemsoverfladeareal, og det kan være nødvendigt, at du tager tabletterne i et andet tidsinterval (for eksempel hver dag uden pause).

Hvis du har taget for meget Ecansya-tabletter
Hvis du har taget for mange Ecansya-tabletter, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt, før du tager næste dosis.

Du kan få følgende bivirkninger, hvis du kommer til at tage meget mere capecitabin end du skulle: kvalme, diarré, irritation eller sårdannelse i tarmen eller munden, smerter og blødning fra tarmene eller

maven eller påvirkning af knoglemarven (nedsat antal bestemte former for blodlegemer). Kontakt straks lægen, hvis du oplever et eller flere af disse symptomer.

Hvis du har glemt at tage Ecansya
Tag ikke den glemte dosis. Tag ikke dobbeltdosis for at erstatte den glemte dosis. I stedet for skal du fortsætte med at tage medicinen som planlagt og tjekke med din læge.

Hvis du holder op med at tage Ecansya
Der er ingen bivirkninger forbundet med at stoppe behandlingen med capecitabin. Hvis du bruger blodfortyndende medicin (antikoagulantia) af coumarintypen (indeholdende f.eks.phenprocoumon) kan det blive nødvendigt, at din læge ændrer dosis af denne medicin, hvis behandlingen med capecitabin stopper.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP øjeblikkeligt med at tage Ecansya og kontakt lægen hvis du får nogle af følgende symptomer:
- ***Diarré:*** hvis du har en øgning på 4 eller flere afføringer om dagen sammenlignet med dit normale antal daglige afføringer eller hvis du får diarré om natten.
- ***Opkastning:*** hvis du kaster op mere end én gang i løbet af 24 timer.
- ***Kvalme:*** hvis du mister appetitten, og hvis du spiser meget mindre hver dag end du plejer.
- ***Mundbetændelse****:* hvis du har smerter, rødme, hævelse eller sår i din mund og/eller hals.
- ***Hudsymptomer på hænder og fødder:*** hvis du har smerter, hævelse, rødme eller prikken i hænder og/eller fødder.
- ***Feber:*** hvis din temperatur stiger til 38 °C eller derover.
- ***Infektion:*** hvis du oplever tegn på infektion forårsaget af bakterier eller virus eller andre organismer.
- ***Brystsmerter:*** hvis du får smerter i midten af brystet, specielt hvis det sker under anstrengelse.
- ***Stevens-Johnsons syndrom:*** hvis du oplever smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der spreder sig og danner blistre og/eller andre læsioner, der opstår i slimhinderne (fx mund eller læber), især hvis du tidligere har været følsom over for lys, haft infektioner i luftvejene (fx bronkitis) og/eller feber.
- ***DPD-mangel:*** hvis du ved, at du har DPD-mangel, har du en øget risiko for akut tidlig indtræden af bivirkninger og svære, livstruende eller dødelige bivirkninger forårsaget af Ecansya (f.eks. mundbetændelse, betændelseslignende reaktion (inflammation) i slimhinder, diarré, neutropeni og neurotoksicitet).
- ***Angioødem:*** Søg læge med det samme, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer, da du kan have brug for hurtig lægebehandling: hævelse i navnlig ansigt, læber, tunge eller svælg, som giver synke- eller vejrtrækningsbesvær, kløe og udslæt. Dette kan være tegn på angioødem.

Hvis disse bivirkninger opdages hurtigt vil de normalt bedres i løbet af 2 til 3 dage efter, at behandlingen er stoppet. Hvis bivirkningerne alligevel fortsætter skal du straks kontakte lægen. Lægen vil måske bede dig om at begynde behandlingen igen med en lavere dosis.

Hvis alvorlig stomatitis (sår i munden og/eller halsen), slimhindeinflammation, diarré, neutropeni (øget risiko for infektion) eller neurotoksicitet forekommer under første behandlingsserie, kan en DPD-mangel være involveret (se punkt 2: Advarsler og forsigtighedsregler).

Hudsymptomer på hænder og fødder kan forårsage, at fingeraftrykket forsvinder, som kan påvirke din identifikation med fingeraftryksscanner.

Udover dette kan Ecansya, når det anvendes alene, have følgende meget almindelige bivirkninger, som kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer:

- mavesmerter
- udslæt, tør eller kløende hud
- træthed
- appetitløshed

Bivirkningerne kan blive alvorlige. Derfor skal du **altid kontakte lægen så snart** du får en bivirkning. Lægen vil måske bede dig om at sætte dosis ned og/eller midlertidigt afbryde behandlingen med Ecansya. Dermed nedsættes sandsynligheden for at bivirkningen fortsætter eller forværres.

Andre bivirkninger kan være:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):
- nedsat antal hvide og røde blodlegemer (kan ses i blodprøver)
- væskemangel, vægttab
- søvnløshed, depression
- hovedpine, søvnighed, svimmelhed, abnorm følelse i huden (følelsesløshed eller prikken og stikken), ændret smagssans
- irriterede øjne, tåreflåd, røde øjne (øjenbetændelse)
- betændelse i venerne (tromboflebitis)
- stakåndethed, næseblødning, hoste, løbende næse
- forkølelsessår eller andet herpesudbrud
- betændelse i lunger eller luftveje (fx lungebetændelse eller bronkitis)
- blødning fra tarmen, forstoppelse, smerter i den øverste del af maven, fordøjelsesproblemer, luft i maven, tør mund
- udslæt, hårtab (alopeci), hudrødme, tør hud, kløe, misfarvet hud, hudafskalning, betændelse i huden, negleproblemer
- ledsmerter, smerter i arme, ben, bryst eller ryg
- feber, hævede arme og ben, sygdomsfølelse
- leverproblemer (kan ses i blodprøver) og stigning af bilirubin i blodet (udskilles gennem leveren)

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):
- betændelse i blodet, urinvejsinfektion, betændelse i huden, næse- og halsinfektioner, svamp (også i munden), influenza, maveinfluenza, tandbylder
- knuder under huden (lipom)
- fald i blodtal, inklusive blodplader, fortyndet blod (kan ses i blodprøve)
- allergi
- sukkersyge, nedsat indhold af kalium i blodet, underernæring, øget niveau af triglycerider i blodet
- forvirring, panikanfald, depression, nedsat sexlyst
- talebesvær, dårlig hukommelse, koordinationsforstyrrelser, balanceforstyrrelser, besvimelse, nerveskader (neuropati) og føleforstyrrelser
- sløret syn eller dobbeltsyn
- svimmelhed, øresmerter
- uregelmæssige hjerteslag (arytmi), og hjertebanken brystsmerter og hjertetilfælde (blodprop)
- blodprop i de dybe vener, højt eller lavt blodtryk, hedeture, kolde hænder og fødder, lilla mærker på huden
- blodprop i lungerne, sammenklappede lunger, ophostning af blod, astma, stakåndethed ved anstrengelse
- forstoppelse, væskeansamling i maven, betændelse i tynd- og tyktarm, maven eller spiserøret, smerter i den nederste del af maven, ubehag i maven, halsbrand (tilbageløb af mad fra maven), blod i afføringen
- gulsot (gulfarvning af hud og øje)
- sår og vabler på huden, solfølsom hud, rødme i håndfladerne, hævelse eller smerter i ansigtet,
- hævede og/eller stive led, knoglesmerter, muskelsvaghed eller –stivhed
- væskeansamling i nyrerne, øget vandladning om natten, inkontinens, blod i urinen, stigning i kreatinin i blodet (tegn på nedsat nyrefunktion)

- unormal blødning fra skeden
- hævelse, kulderystelser og stivhed

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):
- angioødem (hævelse af navnlig ansigt, læber, tunge eller svælg, kløe og udslæt)

Nogle af disse bivirkninger er mere almindelige, når capecitabin bruges sammen med anden kræftmedicin. Andre bivirkninger, der kan ses i den sammenhæng er:

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):
- nedsat indhold af natrium, magnesium og kalk i blodet, stigning i blodsukker,
- nervesmerter,
- ringen eller summen i ørerne (tinnitus), høretab,
- betændelse i venerne,
- hikke, ændret stemme,
- smerter eller ændret/unormal følelse i munden, smerter i kæben,
- sveden, nattesved,
- muskelkramper,
- problemer ved vandladning, blod i urinen, skummende urin (protein i urinen),
- blå mærker eller reaktioner, hvor du får en indsprøjtning (skyldes anden medicin, der gives samtidig via indsprøjtning).

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):
- forsnævring eller blokering af tårekanalen,
- leversvigt,
- betændelse der medfører, at kroppens udskillelse af galde nedsættes eller ophører (kolestatisk hepatitis),
- bestemte ændringer i EKG'et (QT-forlængelse),
- bestemte former for forstyrrelser i hjerterytmen (ventrikelflimren, torsades de pointes og bradykardi),
- inflammation i øjet, der medfører smerter i øjet og muligvis problemer med synet,
- inflammation i huden, der medfører røde skællende pletter på grund af en sygdom i immunsystemet.

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer):
- svære hudreaktioner såsom hududslæt, sårdannelse og blæredannelse, som kan give sår i munden, næsen, kønsorganer, hænder, fødder og øjne (røde og opsvulmede øjne).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Aluminium/aluminium-blistere:
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

PVC/PVdC/aluminium-blistere:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ecansya indeholder:
- Aktivt stof: capecitabin. Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg, 300 mg eller 500 mg capecitabin.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpestoffer):
  Tabletkernen
  Lactose, croscarmellosenatrium, hypromellose (E-5), mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat.
  Filmovertrækket
  Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter
  Hypromellose (6cps), titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172), talcum.
  Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter
  Hypromellose (6cps), titandioxid (E171), talcum.
  Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter
  Hypromellose (6cps), titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172), talcum.
  Se punkt 2 ”Ecansya indeholder lactose”.

Udseende og pakningsstørrelser
Ecansya 150 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyse ferskenfarvede, aflange, bikonvekse tabletter, 11,4 mm lange og 5,3 mm brede, præget med ”150” på den ene side og jævne på den anden side.
Ecansya 300 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide til off-white, aflange, bikonvekse tabletter, 14,6 mm lange og 6,7 mm brede, præget med ”300” på den ene side og jævne på den anden side.
Ecansya 500 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er ferskenfarvede, aflange, bikonvekse tabletter, 15,9 mm lange og 8,4 mm brede, præget med ”500” på den ene side og jævne på den anden side.

Ecansya fås i blister (aluminium-aluminium eller PVC/PVdC-aluminium) indeholdende 30, 60 eller 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og framstiller
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om Ecansya på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner
Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for capecitabin er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ud fra de tilgængelige data fra litteraturen, der viser, at nedsat nyrefunktion er forbundet med forhøjet uracil-niveau i blodet, som kan medføre fejldiagnosticering af DPD-mangel og deraf følgende for lav dosering af capecitabin, har PRAC konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder capecitabin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for capecitabin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende capecitabin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.
CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.