

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg kapecitabin

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg kapecitabin

Hjelpestoff med kjent effekt  
Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 15,6 mg laktose

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 52,0 mg laktose

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
De filmdrasjerte tablettene er ovale, bikonvekse, lys ferskenfargede tabletter, 11,5 mm x 5,4 mm med inskripsjon "C" på den ene siden og "150" på den andre siden.

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
De filmdrasjerte tablettene er ovale, bikonvekse, lys ferskenfargede tabletter, 16,0 mm x 8,5 mm med inskripsjon "C" på den ene siden og "500" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Capecitabine Teva er indisert som behandling for:

- som adjuvant behandling etter kirurgi hos pasienter med stadium III (Duke's stadium C) kolonkreft (se pkt. 5.1).
- metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).
- førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platinum-basert regime (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med docetaxel (se pkt. 5.1) for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoxisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin.
- som monoterapi for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og et kjemoterapeutisk behandlingsregime som inneholder

antracykliner har sviktet eller for dem pasienter hvor videre antracyklinbehandling ikke er indisert.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Capecitabine Teva skal kun forskrives av en kvalifisert lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Nøyte overvåking under den første behandlingssyklusen anbefales for alle pasienter.

Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke-tolererbare bivirkninger observeres. Beregning av standard dose og redusert dose i forhold til kroppsoverflate for startdoser av Capecitabine Teva på henholdsvis 1250 mg/m<sup>2</sup> og 1000 mg/m<sup>2</sup> er angitt i tabell 1 og 2.

### Dosering

Anbefalt dosering (se pkt. 5.1).

#### Monoterapi

##### *Kolon-, kolorektal- og brystkreft*

Som monoterapi for capecitabine ved adjuvant behandling av kolonkreft, ved behandling av metastaserende kolorektalkreft, eller ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft er anbefalt startdose 1250 mg/m<sup>2</sup> gitt to ganger daglig (morgen og kveld; ekvivalent med 2500 mg/m<sup>2</sup> total daglig dose) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Adjuvant behandling for pasienter med type III kolonkreft er anbefalt i totalt 6 måneder.

#### Kombinasjonsbehandling

##### *Kolon-, kolorektal- og ventrikkeltkreft*

Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800-1000 mg/m<sup>2</sup> når det gis to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig når det gis kontinuerlig (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m<sup>2</sup> ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1. Inkludering av bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin. Premedisinering for å opprettholde adekvat hydrering og anti-emeese i samsvar med preparatomtalen for cisplatin bør startes opp før det gis cisplatin for pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon. Premedisinering med antiemetika i samsvar med preparatomtalen for oksaliplatin anbefales for pasienter som får kapecitabin pluss oksaliplatin i kombinasjon. Adjuvant behandling hos pasienter med stadium III kolonkreft anbefales med en varighet på 6 måneder.

##### *Brystkreft*

I kombinasjon med docetaxel er anbefalt dose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaxel gitt i dosen 75 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke. Premedisinering med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaxel, bør startes opp før docetaxel gis, for pasienter som får kapecitabin pluss docetaxel i kombinasjon.

### Capecitabine Teva doseberegninger

Tabell 1 Doseberegninger av standard dose og redusert dose i forhold til kroppsoverflate, for startdoser med capecitabin på 1250 mg/m<sup>2</sup>

|                                      | Dosenivå 1250 mg/m <sup>2</sup> (to ganger daglig) |                                                                                                                                    |        |                                                  |                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                      | Full dose<br>1250 mg/m <sup>2</sup>                | Antall 150 mg<br>tabletter og/eller<br>500 mg tabletter per<br>administrasjon (hver<br>administrasjon skal gis<br>morgen og kveld) |        | Redusert dose<br>(75 %)<br>950 mg/m <sup>2</sup> | Redusert dose<br>(50 %)<br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Kroppsoverflate<br>(m <sup>2</sup> ) | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)                 | 150 mg                                                                                                                             | 500 mg | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)               | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)               |
| ≤1,26                                | 1500                                               | -                                                                                                                                  | 3      | 1150                                             | 800                                              |
| 1,27-1,38                            | 1650                                               | 1                                                                                                                                  | 3      | 1300                                             | 800                                              |
| 1,39-1,52                            | 1800                                               | 2                                                                                                                                  | 3      | 1450                                             | 950                                              |
| 1,53-1,66                            | 2000                                               | -                                                                                                                                  | 4      | 1500                                             | 1000                                             |
| 1,67-1,78                            | 2150                                               | 1                                                                                                                                  | 4      | 1650                                             | 1000                                             |
| 1,79-1,92                            | 2300                                               | 2                                                                                                                                  | 4      | 1800                                             | 1150                                             |
| 1,93-2,06                            | 2500                                               | -                                                                                                                                  | 5      | 1950                                             | 1300                                             |
| 2,07-2,18                            | 2650                                               | 1                                                                                                                                  | 5      | 2000                                             | 1300                                             |
| ≥2,19                                | 2800                                               | 2                                                                                                                                  | 5      | 2150                                             | 1450                                             |

Tabell 2 Beregninger av standard dose og redusert dose i forhold til kroppsoverflate for startdose med capecitabin på 1000 mg/m<sup>2</sup>

|                                      | Dosenivå 1000 mg/m <sup>2</sup> (to ganger daglig) |                                                                                                                                       |        |                                                  |                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                      | Full dose<br>1000 mg/m <sup>2</sup>                | Antall 150 mg<br>tabletter og/eller<br>500 mg tabletter per<br>administrasjon (hver<br>administrasjon skal<br>gis morgen og<br>kveld) |        | Redusert dose<br>(75 %)<br>750 mg/m <sup>2</sup> | Redusert dose<br>(50 %)<br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Kroppsoverflate<br>(m <sup>2</sup> ) | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)                 | 150 mg                                                                                                                                | 500 mg | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)               | Dose per<br>administrasjon<br>(mg)               |
| ≤1,26                                | 1150                                               | 1                                                                                                                                     | 2      | 800                                              | 600                                              |
| 1,27-1,38                            | 1300                                               | 2                                                                                                                                     | 2      | 1000                                             | 600                                              |
| 1,39-1,52                            | 1450                                               | 3                                                                                                                                     | 2      | 1100                                             | 750                                              |
| 1,53-1,66                            | 1600                                               | 4                                                                                                                                     | 2      | 1200                                             | 800                                              |
| 1,67-1,78                            | 1750                                               | 5                                                                                                                                     | 2      | 1300                                             | 800                                              |
| 1,79-1,92                            | 1800                                               | 2                                                                                                                                     | 3      | 1400                                             | 900                                              |
| 1,93-2,06                            | 2000                                               | -                                                                                                                                     | 4      | 1500                                             | 1000                                             |
| 2,07-2,18                            | 2150                                               | 1                                                                                                                                     | 4      | 1600                                             | 1050                                             |
| ≥2,19                                | 2300                                               | 2                                                                                                                                     | 4      | 1750                                             | 1100                                             |

### Dosejusteringer under behandlingen

#### *Generelt*

Bivirkninger på grunn av bruk av capecitabin kan behandles ved symptomatisk behandling og/eller ved modifisering av dosen (behandlingsavbrudd eller dosereduksjon). Når dosen er blitt redusert, bør den ikke økes på et senere tidspunkt. For de bivirkninger som behandlende lege vurderer som lite

sannsynlig at de kan bli alvorlige eller livstruende, f.eks. alopeci, endret smak, negleforandringer, kan behandlingen fortsette med samme dose uten reduksjon eller avbrudd. Pasienter som tar kapecitabin bør informeres om nødvendigheten av umiddelbart å avbryte behandlingen hvis det oppstår bivirkninger av moderat eller alvorlig grad. Kapecitabin-doser som er utelatt på grunn av bivirkninger skal ikke erstattes. Følgende er anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger:

Tabell 3 Skjema for dosereduksjon av kapecitabin (3 ukers syklus eller kontinuerlig behandling)

| Bivirkningsgrader* | Doseendringer innen en behandlingssyklus                                                                                                                                    | Dosejustering for neste syklus/dose (% av startdose) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| • Grad 1           | Behold dosenivå                                                                                                                                                             | Behold dosenivå                                      |
| • Grad 2           |                                                                                                                                                                             |                                                      |
| -1. forekomst      | Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1                                                                                                                          | 100 %                                                |
| -2. forekomst      |                                                                                                                                                                             | 75 %                                                 |
| -3. forekomst      |                                                                                                                                                                             | 50 %                                                 |
| -4. forekomst      | Stopp behandlingen permanent                                                                                                                                                | Ikke aktuelt                                         |
| • Grad 3           |                                                                                                                                                                             |                                                      |
| -1. forekomst      | Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1                                                                                                                          | 75 %                                                 |
| -2. forekomst      |                                                                                                                                                                             | 50 %                                                 |
| -3. forekomst      | Stopp behandlingen permanent                                                                                                                                                | Ikke aktuelt                                         |
| • Grad 4           |                                                                                                                                                                             |                                                      |
| -1. forekomst      | Stopp behandlingen permanent eller avbryt til symptomene har gått tilbake til grad 0 – 1 hvis legen finner at det er i pasientenes beste interesse å fortsette behandlingen | 50 %                                                 |
| -2. Forekomst      | Stopp behandlingen permanent                                                                                                                                                | Ikke aktuelt                                         |

\*I henhold til National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (versjon 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) i Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versjon 4.0. For hånd-fot syndrom og hyperbilirubinemi, se pkt. 4.4.

### Hematologi

Pasienter med baseline antall nøytrofile  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eller antall trombocytter  $< 100 \times 10^9/l$  bør ikke behandles med kapecitabin. Hvis ikke-planlagte laboratorieprøver i en behandlingssyklus viser at antall nøytrofile synker til under  $1,0 \times 10^9/l$  eller at antall blodplater synker til under  $75 \times 10^9/l$ , skal behandlingen med kapecitabin avbrytes.

### Dosemodifikasjoner ved toksisitet når kapecitabin brukes i en 3-ukers syklus i kombinasjon med andre legemidler

Dosemodifisering ved toksisitet når kapecitabin brukes i en 3-ukers syklus i kombinasjon med andre legemidler bør gjøres i henhold til tabell 3 ovenfor for kapecitabin og i henhold til gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet(ene).

Hvis det er indikasjon for at behandling med enten kapecitabin eller det andre legemidlet(ene) bør utsettes ved begynnelsen av en behandlingssyklus, bør administrasjonen av alle legemidlene utsettes inntil kravene er oppfylt for at alle legemidlene kan gjenopptas.

Hvis det under en behandlingssyklus oppstår toksiske reaksjoner som vurderes av behandlende lege ikke å være relatert til kapecitabin, skal behandling med kapecitabin fortsettes og dosen av det andre legemidlet justeres i henhold til aktuell preparatomtale.

Hvis det andre legemidlet må stoppes permanent kan kapecitabin-behandlingen gjenopptas når kravene for gjenopptak av kapecitabin er oppfylt.

Dette rådet gjelder for alle indikasjoner og for alle spesielle pasientgrupper.

#### *Dosemodifikasjoner ved toksisitet når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler*

Dosemodifikasjoner ved toksisitet når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler gjøres i henhold til tabell 3 ovenfor for kapecitabin og i henhold til gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet/legemidlene.

#### *Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper*

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er ikke tilgjengelig tilstrekkelige data om sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon til å kunne gi anbefaling om dosejustering. Ingen informasjon er tilgjengelig angående nedsatt leverfunksjon på grunn av cirrhose eller hepatitt.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Kapecitabin er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min [Cockroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-50 ml/min før behandlingen) er økt sammenlignet med den totale populasjonen. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75 % av en startdose på 1250 mg/m<sup>2</sup>. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1000 mg/m<sup>2</sup>. Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51-80 ml/min før behandlingen) anbefales ikke justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2, 3 eller 4 bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående tabell 3. Hvis beregnet kreatinin clearance synker til en verdi under 30 ml/min under behandling, skal Capecitabine Teva seponeres. Disse anbefalingene for dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon gjelder både monoterapi og kombinasjonsterapi (se også pkt. "Eldre" under).

##### *Eldre*

Ved kapecitabin som monoterapi er justering av startdosen ikke nødvendig. Imidlertid var behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 og 4 mer frekvente hos pasienter ≥60 år sammenlignet med yngre pasienter.

Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (>65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenlignet med yngre pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaxel:* det ble observert økt forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 eller 4 og behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos pasienter på 60 år og over (se pkt. 5.1). Det anbefales en reduksjon av startdosen med kapecitabin til 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig) hos pasienter på 60 år og eldre. Hvis ingen bivirkninger observeres hos pasienter ≥60 år som behandles med en redusert startdose kapecitabin i kombinasjon med docetaxel, kan kapecitabindosen økes forsiktig til 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig.

##### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke kapecitabin i den pediatrike populasjonen ved indikasjonene kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft.

#### Administrasjonsmåte

Capecitabine Teva tabletter skal svelges hele med vann innen 30 minutter etter et måltid.

Capecitabine Teva tabletter skal ikke knuses eller deles.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor kapecitabin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller fluorouracil.
- tidligere alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Kjent, total dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel (se pkt. 4.4).
- ved graviditet og amming.
- hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.
- hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon.
- hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min).
- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaksjon med andre legemidler).
- hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av legemidlene i kombinasjonsregimet, skal det legemidlet ikke brukes.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Dosebegrensende toksisitet

Dosebegrensende toksisitet omfatter diaré, abdominale smerter, kvalme, stomatitt og hånd-fot syndrom (hånd-fot hudreaksjon, palmar-plantar erytrodysestesi). De fleste bivirkningene er reversible og krever ikke permanent seponering av behandlingen selv om doser kan måtte utelates eller reduseres.

#### Diaré

Pasienter med alvorlig diare bør følges nøye og gis væske- og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Standard behandling for diaré (f.eks. loperamid) kan benyttes. NCIC CTC grad 2 diaré er definert som en økning på 4-6 avføringer/dag eller nattlig avføring, grad 3 diaré som en økning på 7-9 avføringer/dag eller inkontinens og malabsorpsjon. Grad 4 diaré er en økning på  $\geq 10$  avføringer/dag eller voldsom blodig diaré eller behov for parenteral støtteterapi. Dosereduksjon skal foretas om nødvendig (se pkt. 4.2).

#### Dehydrering

Dehydrering skal forebygges eller korrigeres i starten. Pasienter med anoreksi, asteni, kvalme, oppkast eller diaré kan raskt bli dehydrerte. Dehydrering kan forårsake akutt nyresvikt, spesielt hos pasienter med pre-eksisterende svekket nyrefunksjon eller hvis kapecitabin gis samtidig med legemidler som er kjent å være nefrotoksiske. Akutt nyresvikt som følge av dehydrering kan potensielt være dødelig. Hvis dehydrering grad 2 (eller høyere) oppstår, skal kapecitabin-behandlingen umiddelbart avbrytes og dehydreringen korrigeres. Behandlingen skal ikke startes igjen før pasienten er rehydrert og alle utløsende årsaker er korrigerede eller kontrollerte. Dosejusteringer bør om nødvendig foretas for den utløsende bivirkningen (se pkt. 4.2).

#### Hånd-fot syndrom

Hånd-fot syndrom også kjent som hånd-fot hudreaksjon eller palmar-plantar erytrodysestesi eller kjemoterapi-indusert ekstremitets-erytem. Grad 1 hånd-fot syndrom er definert som nummenhet, dysestesi/parestesi, prikking, smertefri hevelse eller erytem på hender og/eller føtter og/eller ubehag som ikke forstyrrer pasientens normale aktiviteter.

Grad 2 hånd-fot syndrom er smertefullt erytem og hevelse i hender og/eller føtter og/eller ubehag som påvirker pasientens daglige aktiviteter.

Grad 3 hånd-fot syndrom er fuktig hudavskalling, sår dannelse, blemmer og sterke smerter i hender og/eller føtter og/eller sterkt ubehag som gjør at pasienten er ute av stand til å arbeide eller utføre daglige aktiviteter. Vedvarende eller alvorlig hånd-fot syndrom (grad 2 og over) kan til slutt medføre tap av fingeravtrykk som kan påvirke identifikasjon av pasienten. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-fot syndromet forekommer, bør behandlingen med kapecitabin avbrytes til symptomene er gått tilbake eller redusert i intensitet til grad 1. Etter grad 3 hånd-fot syndrom, bør etterfølgende doser med kapecitabin reduseres. Når kapecitabin og cisplatin brukes i kombinasjon anbefales ikke bruk av vitamin B6 (pyridoxin) som symptomatisk eller sekundærprofylaktisk behandling av hånd-fot

syndrom, på grunn av publiserte rapporter som antyder at det kan redusere effekten av cisplatin. Det finnes noe bevis for at deksametason er effektiv som profylakse mot hånd-fot syndrom hos pasienter som behandles med kapecitabin.

#### Kardiotoksisitet

Kardiotoksisitet har blitt assosiert med fluoropyrimidinbehandling, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, kardiogent sjokk, plutselig død og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller av QT forlengelse). Disse bivirkningene kan være mer vanlig hos pasienter med tidligere kardiovaskulær sykdom. Hjerterytmier (inkludert ventrikkelflimmer, "torsade de pointes" og bradykardi), angina pectoris, hjerteinfarkt, hjertesvikt og kardiomyopati har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kapecitabin. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med tidligere signifikant hjertesykdom, arytmier og angina pectoris (se pkt. 4.8).

#### Hypo- eller hyperkalsemi

Hypo- eller hyperkalsemi har blitt rapportert under kapecitabinbehandling. Forsiktighet må utvises hos pasienter med eksisterende hypo- eller hyperkalsemi (se pkt. 4.8).

#### Sykdom i det sentrale eller perifere nervesystem

Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med sykdom i det sentrale eller perifere nervesystem, f.eks. hjernemetastaser eller nevropati (se pkt. 4.8).

#### Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser

Forsiktighet må utvises hos pasienter med diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser, da disse sykdommene kan forverres ved kapecitabinbehandling.

#### Kumarinderiverte antikoagulantia

I en interaksjonsstudie med enkeltdose warfarin var det en signifikant økning i gjennomsnitt AUC (+ 57 %) for S-warfarin. Disse resultatene tyder på en interaksjon, sannsynligvis på grunn av at kapecitabin hemmer cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Pasienter som får samtidig behandling med kapecitabin og antikoagulasjonsbehandling med orale kumarinderivater bør kontrolleres nøye for koagulasjonsrespons (INR eller protrombintid) og antikoagulasjonsdosen justeres deretter (se pkt. 4.5).

#### Brivudin

Brivudin må ikke administreres samtidig med kapecitabin. Fatale tilfeller som følge av interaksjon med dette legemidlet har blitt rapportert. Det må beregnes minst 4 ukes ventetid mellom behandlingslutt med brivudin til behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan startes 24 timer etter den siste dosen med kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.5). Ved utilsiktet administrasjon av brivudin til pasienter som behandles med kapecitabin, bør effektive tiltak iverksettes for å redusere toksisiteten av kapecitabin. Umiddelbar innleggelse på sykehus anbefales. For å forhindre systemiske infeksjoner og dehydrering skal alle tiltak igangsettes.

#### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av manglende data om sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør bruk av kapecitabin overvåkes nøye hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser. Administrering av kapecitabin skal avbrytes hvis behandlingsrelaterte forhøyelser av bilirubin på  $> 3,0$  x øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av hepatiske aminotransferaser (ALAT, ASAT) på  $> 2,5$  x øvre referanseverdi oppstår. Behandling med kapecitabin som monoterapi kan gjenopptas når bilirubin synker til  $\leq 3,0$  x øvre referanseverdi eller hepatiske aminotransferaser synker til  $\leq 2,5$  x øvre referanseverdi.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Forekomsten av bivirkninger grad 3 eller 4 hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-50 ml/min) er økt sammenlignet med den totale populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.3).



### Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel

DPD-aktivitet er hastighetsbegrensende i katabolismen av 5-fluorouracil (se pkt. 5.2). Pasienter med DPD-mangel har derfor økt risiko for fluoropyrimidinerelatert toksisitet, inkludert for eksempel stomatitt, diaré, slimhinnebetennelse, nøytropeni og nevrotoksitet.

Toksitet relatert til DPD-mangel oppstår vanligvis i løpet av den første behandlingssyklusen eller etter doseøkning.

### Total DPD-mangel

Total DPD-mangel er sjeldent (0,01–0,5 % hos hvite). Pasienter med total DPD-mangel har høy risiko for livstruende eller dødelig toksitet og skal ikke behandles med Capecitabin Teva (se pkt. 4.3).

### Delvis DPD-mangel

Det er estimert at 3–9 % av den hvite befolkningen har delvis DPD-mangel. Pasienter med delvis DPD-mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksitet. Redusert startdose bør vurderes for å begrense toksisiteten. DPD-mangel er en parameter som bør vurderes sammen med andre rutinemessige tiltak for dosereduksjon. Redusert startdose kan påvirke behandlingseffekten. Hvis det ikke forekommer alvorlig toksitet, kan påfølgende doser økes under tett monitorering.

### Testing for DPD-mangel

Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med Capecitabine Teva anbefales til tross for usikkerhet rundt optimale testmetoder før behandling. Gjeldende kliniske retningslinjer bør tas i betraktning.

### Genotype karakterisering av DPD-mangel

Testing for sjeldne mutasjoner i DPYD-genet før behandling kan identifisere pasienter med DPD-mangel.

Noen DPYD-varianter kan forårsake totalt fravær eller reduksjon av DPD enzymaktivitet. Dette gjelder de 4 DPYD-variantene c.1905+1G>A [også kjent som DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3. Andre sjeldne varianter kan også være forbundet med økt risiko for alvorlig eller livstruende toksitet. Det er kjent at visse homozygote og sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD genlokasjonen forårsaker totalt eller nær totalt fravær av DPD enzymaktivitet. (Dette gjelder f. eks. kombinasjoner av de fire variantene med minst ett c.1905+1G>A-allele eller c.1679T>G-allele.)

Pasienter med visse heterozygote DPYD-varianter (herunder variantene c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) har økt risiko for alvorlig toksitet under behandling med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygote c.1905+1G>A-genotypen i DPYD-genet hos hvite pasienter er omtrent 1 %. Den er 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.

Data om hyppigheten av de fire DPYD-variantene i andre populasjoner enn hvite er begrenset. For øyeblikket anses de fire DPYD-variantene (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) som praktisk talt fraværende i populasjoner av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatiske opprinnelse.

### Fenotype karakterisering av DPD-mangel

For fenotype karakterisering av DPD-mangel anbefales måling av preterapeutiske blodnivåer av endogen DPD-substraturacil (U) i plasma.

Forhøyede uracilkonsentrasjoner før behandling er forbundet med økt risiko for toksitet. Til tross for usikkerhet rundt terskelverdiene av uracil som definerer total og delvis DPD-mangel, bør et uracilnivå i blodet på  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml anses som et tegn på delvis DPD-mangel forbundet med økt

risiko for fluoropyrimidintoksisitet. Et uracilnivå i blodet på  $\geq 150$  ng/ml bør anses som tegn på total DPD-mangel forbundet med risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksisitet.

#### Oftalmologiske komplikasjoner

Pasienter må monitoreres nøye for oftalmologiske komplikasjoner slik som keratitt og korneal sykdom, spesielt hvis de har en forhistorie med øyelidelser. Behandling av øyelidelser initieres ettersom klinisk hensiktsmessig.

#### Alvorlige hudreaksjoner

Capecitabine Teva kan indusere alvorlige hudreaksjoner, slik som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Capecitabine Teva bør seponeres permanent hos pasienter som opplever en alvorlig hudreaksjon under behandling.

Capecitabine Teva tabletter skal ikke knuses eller deles. Bivirkninger kan oppstå dersom pasient eller omsorgsperson blir eksponert for knuste eller delte Capecitabine Teva tabletter (se pkt. 4.8).

#### Hjelpestoff(er)

##### *Laktose*

Capecitabine Teva inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

##### *Natrium*

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### Interaksjon med andre legemidler

##### *Brivudin*

En klinisk signifikant interaksjon mellom brivudin og fluoropyrimidiner (som for eksempel kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur), som et resultat av dihydropyrimidin dehydrogenase hemming av brivudin, er beskrevet. Denne interaksjonen, som fører til økt fluoropyrimidin toksisitet, er potensielt dødelig. Derfor skal brivudin ikke administreres samtidig med kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4). Det må beregnes minst 4 uker ventetid fra behandlingslutt med brivudin til behandlingstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan startes 24 timer etter den siste dosen med kapecitabin.

##### *Cytokrom P450 2C9 substrater*

Det har ikke blitt utført andre formelle interaksjonsstudier mellom kapecitabin og andre CYP2C9 substrater, annet enn warfarin. Forsiktighet bør utvises når kapecitabin administreres sammen med 2C9 substrater (f.eks. fenytoin). Se også interaksjon med kumarinderiverte antikoagulantia under, og pkt. 4.4.

##### *Kumarinderiverte antikoagulantia*

Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødning er rapportert hos pasienter som tar kapecitabin samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Disse reaksjonene forekom flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av kapecitabinbehandling og i noen få tilfeller innen en måned etter avsluttet behandling med kapecitabin. Behandling med kapecitabin økte AUC for S-warfarin med 57 % med en 91 % økning i INR verdi etter en enkelt 20 mg dose warfarin i en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie. Siden metabolismen av R-warfarin ikke var påvirket, tyder resultatene på at kapecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men ikke har effekt på isoenzymene 1A2 og 3A4. Pasienter som tar kumarinderiverte antikoagulantia samtidig med kapecitabin bør

kontrolleres jevnlig for endringer i koagulasjonsparametrene (PT eller INR) og antikoagulantidosen justeres deretter.

#### Fenytoin

Økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin som i enkelte tilfeller resulterer i symptomer på fenytoinforgiftning er rapportert ved samtidig bruk av kapecitabin og fenytoin. Pasienter som tar fenytoin samtidig med kapecitabin bør kontrolleres jevnlig for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin.

#### Folinsyre/folsyre

En studie med kombinasjonsbehandling med kapecitabin og folinsyre indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til kapecitabin og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til kapecitabin og dets toksisitet kan bli forsterket av folinsyre: maksimal tolerert dose (MTD) for kapecitabin alene i intermitterende regime er 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag mens den er kun 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag når kapecitabin kombineres med folinsyre (30 mg peroralt to ganger daglig). Den forsterkede toksisiteten kan være relevant når man bytter fra 5-FU/LV til et kapecitabin-regime. Dette kan også være relevant ved tilskudd av folsyre mot folatmangel, på grunn av likheten mellom folinsyre og folsyre.

#### Antacida

Effekten av et antacidum som inneholder aluminiumhydroksid og magnesiumhydroksid, på farmakokinetikken til kapecitabin ble undersøkt. Det ble observert en liten økning i plasmakonsentrasjonene for kapecitabin og én metabolitt (5'-DFCR). Det var ingen effekt på de 3 hovedmetabolittene (5'-DFUR, 5-FU og FBAL).

#### Allopurinol

Interaksjoner med allopurinol er observert for 5-FU, med mulig redusert effekt av 5-FU. Samtidig bruk av allopurinol og kapecitabin skal unngås.

#### Interferon alfa

MTD (maksimalt tolerert dose) for kapecitabin var 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 MIE/m<sup>2</sup> per dag) sammenlignet med 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag når kapecitabin ble brukt alene.

#### Stråleterapi

MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3000 mg/m<sup>2</sup> pr dag, mens ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft, er MTD for kapecitabin 2000 mg/m<sup>2</sup> pr dag, enten det benyttes et kontinuerlig regime eller gis daglig fra mandag til fredag i en 6 ukers behandling med stråleterapi.

#### Oksaliplatin

Ingen kliniske signifikante forskjeller i eksponering for kapecitabin eller dets metabolitter, fritt platinum eller totalt platinum forekom når kapecitabin ble administrert i kombinasjon med oksaliplatin eller i kombinasjon med oksaliplatin og bevacizumab.

#### Bevacizumab

Det var ingen klinisk signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiske parametre for kapecitabin eller dets metabolitter i nærvær av oksaliplatin.

#### Interaksjon med mat

I alle kliniske studier ble pasientene instruert om å ta kapecitabin innen 30 minutter etter måltid. Siden tilgjengelige sikkerhet og effekt data er basert på administrering sammen med mat, er det anbefalt at kapecitabin inntas i forbindelse med måltid. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten for kapecitabin (se pkt. 5.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå å bli gravide under behandling med kapecitabin. Dersom pasienten blir gravid under behandling med kapecitabin, må den potensielle faren fosteret utsettes for forklares. Et effektivt prevensjonsmiddel bør brukes ved behandling og i 6 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

Basert på genetiske toksisitetsresultater, bør mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bruke prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

### Graviditet

Det foreligger ingen kliniske studier med kapecitabin hos gravide kvinner. Det er imidlertid trolig at kapecitabin kan gi fosterskader ved administrering til gravide kvinner. I reproduksjonstoksikologiske studier på dyr forårsaket administrering av kapecitabin embryoletalitet og teratogenitet. Disse funnene er forventede effekter av fluoropyrimidin-derivater. Kapecitabin er kontraindisert ved graviditet.

### Amming

Det er ikke kjent om kapecitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det har ikke blitt utført studier for å vurdere effekten kapecitabin har på melkeproduksjonen eller dets tilstedeværelse i morsmelk. Hos diegivende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dets metabolitter funnet i melken. Amming bør avsluttes ved behandling med kapecitabin. Ettersom potensialet for skade på spedbarn som ammes er ukjent, bør amming avbrytes under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med kapecitabin.

### Fertilitet

Det finnes ikke data vedrørende kapecitabin og påvirkning på fertilitet. De pivotale kapecitabin studiene inkluderte fertile kvinner og menn, kun hvis de var enige i å bruke prevensjonsmidler for å unngå graviditet i løpet av studietiden og i en rimelig tid etterpå. Effekt på fertilitet ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kapecitabin har ubetydelig eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kapecitabin kan gi svimmelhet, fatigue (tretthet) og kvalme.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for kapecitabin er basert på data fra over 3000 pasienter som er behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Sikkerhetsprofilen for kapecitabin som monoterapi for populasjoner med metastatisk brystkreft, metastaserende kolorektalkreft og adjuvant kolonkreft er sammenlignbare. Se pkt. 5.1 for detaljer om viktige studier, inkludert studiedesign og viktige effektresultater.

De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene (ADR) var gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom (palmar -plantar erythrodysestesi), fatigue (tretthet), asteni, anoreksi, kardiotoxisitet, forverring av nyrefunksjonen hos dem med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som utprøver betraktet som mulig, sannsynlig eller lite relatert til administrering av kapecitabin er listet opp i tabell 4 for kapecitabin som monoterapi og i tabell 5 for kapecitabin gitt i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Følgende inndelinger er brukt til å rangere bivirkningene etter frekvens: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innen hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

### Kapecitabin som monoterapi

Tabell 4 lister opp bivirkninger forbundet med bruk av kapecitabin som monoterapi basert på en samleanalyse av sikkerhetsdata fra tre viktige studier som inkluderer mer enn 1900 pasienter (studiene M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe i henhold til totalforekomst i samleanalysen.

Tabell 4 Sammenheng av bivirkninger hos pasienter relatert til behandling med kapecitabin som monoterapi

| <b>Organklasse system</b>                             | <b>Svært vanlige</b><br><i>Alle grader</i> | <b>Vanlige</b><br><i>Alle grader</i>                           | <b>Mindre vanlige</b><br><i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>                                                   | <b>Sjeldne/svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)</b>                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>            | -                                          | Herpes virusinfeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon  | Sepsis, urinveisinfeksjon, cellulitt, tonsillitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll                      | -                                                                              |
| <i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster</i> | -                                          | -                                                              | Lipom                                                                                                                                                           | -                                                                              |
| <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>         | -                                          | Nøytropeni, anemi                                              | Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, Økt Internasjonal Normalisert Ratio (INR)/forlenget protrombintid | -                                                                              |
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>                  | -                                          | -                                                              | Hypersensitivitet                                                                                                                                               | Angioødem (sjelden)                                                            |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>   | Anoreksi                                   | Dehydrering, vekt tap                                          | Diabetes, hypokalemi, appetittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi,                                                                                  | -                                                                              |
| <i>Psykiatriske lidelser</i>                          | -                                          | Søvnløshet, depresjon                                          | Forvirringstilstand, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido                                                                                       | -                                                                              |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i>                         | -                                          | Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesier, smaksforstyrrelser | Afasi, nedsatt, hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati                                            | Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)                                      |
| <i>Øyesykdommer</i>                                   | -                                          | Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet                 | Redusert synsskarphet, dobbeltsyn                                                                                                                               | Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), |

| <b>Organklasse system</b>                                     | <b>Svært vanlige</b><br><i>Alle grader</i>            | <b>Vanlige</b><br><i>Alle grader</i>                                                                                                               | <b>Mindre vanlige</b><br><i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>                                                              | <b>Sjeldne/svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)</b>                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               |                                                       |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                            | punktkeratitt (sjelden)                                                                                                                               |
| <i>Sykdommer i øre og labyrint</i>                            | -                                                     | -                                                                                                                                                  | Vertigo, øresmerter                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                     |
| <i>Hjertesykdommer</i>                                        | -                                                     | -                                                                                                                                                  | Ustabil angina, angina pectoris, myokardiskemi/infarkt, atrieflimmer, arytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner                                                  | Ventrikkelflimmer (sjelden), QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi (sjelden), vasospasmer (sjelden)                     |
| <i>Karsykdommer</i>                                           | -                                                     | Tromboflebitt                                                                                                                                      | Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hettebølger, perifer kulde                                                                                         | -                                                                                                                                                     |
| <i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> | -                                                     | Dyspné, epistaksis, hoste, rhinoré                                                                                                                 | Lungeemboli, pneumotoraks, hemoptyse, astma, anstrengelsesdyspne                                                                                                           | -                                                                                                                                                     |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i>                            | Diaré, oppkast, kvalme, stomatitt, abdominale smerter | Gastrointestinal blødning, forstoppelse, smerter i øvre, abdomen, dyspepsi, flatulens, munntørrhet                                                 | Intestinal obstruksjon, ascites, enteritt, gastritt, dysfagi, smerter i nedre abdomen, øsofagitt, ubehag i magen, gastroøsofageal reflukssykdom, kolitt, blod i avføringen | -                                                                                                                                                     |
| <i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>                       | -                                                     | Hyperbilirubinemi, unormale leverfunksjonsprøver                                                                                                   | Gulsott                                                                                                                                                                    | Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)                                                                                                  |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i>                             | Palmar-plantar erythrodysestesi syndrom**             | Utslett, alopesi, erytem, tørr hud, kløe, hyperpigmentering av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer, neglesymptomer | Blemmer, sår i huden, utslett, urtikaria, fotosensitivitetsreaksjon, palmar erytem, hevelse i ansikt, purpura, betennelse i tidligere strålebehandlet område (volum)       | Kutan lupus erythematosus (sjelden), alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden) (se pkt. 4.4) |
| <i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>              | -                                                     | Smerter i ekstremitetene, ryggsmertor, artralgi                                                                                                    | Hovne ledd, beinsmerter, ansiktssmerter, stivhet i muskel-skjelett, muskelsvakhet                                                                                          | -                                                                                                                                                     |
| <i>Sykdommer i nyre- og urinveier</i>                         | -                                                     | -                                                                                                                                                  | Hydronefrose, urininkontinens, hematuri, nokturni, økt kreatinin i blodet                                                                                                  | -                                                                                                                                                     |
| <i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>             | -                                                     | -                                                                                                                                                  | Vaginal blødning                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                     |

| Organklasse system                                               | Svært vanlige<br><i>Alle grader</i> | Vanlige<br><i>Alle grader</i>                         | Mindre vanlige<br><i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i> | Sjeldne/svært sjeldne (erfaring etter markedsføring) |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>r</i>                                                         |                                     |                                                       |                                                                                                        |                                                      |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | Fatigue (tretthet), asteni          | Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystmerter | Ødemer, frysninger, influensalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur                            | -                                                    |

\*\* Basert på erfaringer etter markedsføring, kan vedvarende eller alvorlig palmar plantar erythrodysestesi syndrom til slutt føre til tap av fingeravtrykk (se pkt. 4.4).

### Capecitabine Teva ved kombinasjonsterapi

Tabell 5 viser bivirkninger forbundet med bruk av kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner basert på sikkerhetsdata fra over 3000 pasienter. Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe (Svært vanlige eller Vanlige) i henhold til høyeste forekomst sett i en av de viktige kliniske studiene og er bare tatt med når de ble sett **i tillegg til** de som er sett med kapecitabin som monoterapi eller sett i **en høyere frekvensgruppe** sammenlignet med kapecitabin som monoterapi (se tabell 4). Mindre vanlige bivirkninger rapportert for kapecitabin i kombinasjonsterapi er i samsvar med de bivirkninger som er rapportert for kapecitabin som monoterapi eller rapportert for monoterapi med kombinasjonslegemidlet (i litteratur og/eller respektive preparatomtaler).

Noen av bivirkningene er reaksjoner som ofte er sett med kombinasjonslegemidlet (f.eks. perifer sensorisk nevropati med docetaxel eller oksaliplatin, hypertensjon sett med bevacizumab). En forverring ved kapecitabinterapi kan likevel ikke utelukkes.

Tabell 5 Sammen drag av relaterte bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med kapecitabin i kombinasjonsbehandling **i tillegg til** dem som ble observert ved kapecitabin som monoterapi, eller sett i en **høyere frekvensgruppe** sammenlignet med kapecitabin som monoterapi.

| Organklasser system                                 | Svært vanlige<br><i>Alle grader</i>                              | Vanlige<br><i>Alle grader</i>                                                                                        | Sjeldne/svært sjeldne (erfaring etter markedsføring) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>          | -                                                                | Herpes zoster, urinveisinfeksjon, oral candidose, øvre luftveisinfeksjon, rinitt, influensa, +infeksjon, oral herpes | -                                                    |
| <i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>       | +Nøytropeni, +leukopeni, +anemi, +nøytopen feber, trombocytopeni | Benmargssuppresjon, +febril nøytropeni                                                                               | -                                                    |
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>                |                                                                  | Hypersensitivitet                                                                                                    | -                                                    |
| <i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i> | Nedsatt appetitt                                                 | Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyperglykemi                                                    | -                                                    |
| <i>Psykiatriske lidelser</i>                        | -                                                                | Søvnproblemer, angst                                                                                                 | -                                                    |
| <i>Nevrologiske sykdommer</i>                       | Smaksforstyrrelser, parestesi og dysestesi,                      | Nevrotoksisitet, tremor, nevralgi,                                                                                   | -                                                    |

| Organklassesystem                                                                                     | Svært vanlige                                                                                                  | Vanlige                                                                                                                                                                                                                                                                  | Sjeldne/svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                                       | <i>Alle grader</i><br>perifer nevropati,<br>perifer sensorisk<br>nevropati,<br>smaksforstyrrelser,<br>hodepine | <i>Alle grader</i><br>hypersensitivitetsreaksjon,<br>hypoestesi                                                                                                                                                                                                          |                                                           |
| <i>Øyesykdommer</i>                                                                                   | Økt tåreflod                                                                                                   | Synsforstyrrelser, tørre<br>øyne, øyesmerter, svekket<br>syn, tåkesyn                                                                                                                                                                                                    |                                                           |
| <i>Sykdommer i øre og<br/>labyrint</i>                                                                | -                                                                                                              | Tinnitus, hypoacusis                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                           |
| <i>Hjertesykdommer</i>                                                                                | -                                                                                                              | Atrieflimmer,<br>hjerteiskemi/infarkt                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |
| <i>Karsykdommer</i>                                                                                   | Ødemer i nedre<br>ekstremiteter, +emboli<br>og trombose                                                        | Rødme, hypotensjon,<br>hypertensiv krise,<br>høytokter, flebitt                                                                                                                                                                                                          |                                                           |
| <i>Sykdommer i<br/>respirasjonsorganer,<br/>thorax</i><br><i>Capecitabine<br/>Teva og mediastinum</i> | Sår hals, farynks<br>dysestesi                                                                                 | Hikke, faryngolaryngeal<br>smerte, dysfoni                                                                                                                                                                                                                               |                                                           |
| <i>Gastrointestinale<br/>sykdommer</i>                                                                | Forstoppelse, dyspepsi                                                                                         | Øvre gastrointestinale<br>blødning,<br>munnsår, gastritt,<br>abdominal distensjon,<br>gastroøsofageal refluks<br>sykdom, oral smerte,<br>dysfagi, rektal blødning,<br>smerte i nedre abdomen,<br>oral dysestesi, oral<br>parestesi, oral hypoestesi,<br>ubehag i abdomen |                                                           |
| <i>Sykdommer i lever-<br/>og galleveier</i>                                                           | -                                                                                                              | Unormal leverfunksjon                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |
| <i>Hud- og<br/>underhudssykdommer</i>                                                                 | Alopesi, neglesykdom                                                                                           | Hyperhidrose, erytematøst<br>utslett, urtikaria, nattesvette                                                                                                                                                                                                             |                                                           |
| <i>Sykdommer i muskler,<br/>bindevev og skjelett</i>                                                  | Myalgi, artralgi, smerter<br>i ekstremiteter                                                                   | Smerte i kjeven,<br>muskelspasm, trismus,<br>muskelsvakhhet                                                                                                                                                                                                              |                                                           |
| <i>Sykdommer i nyre og<br/>urinveier</i>                                                              | -                                                                                                              | Hematuri, proteinuri,<br>redusert kreatinin clearance<br>i nyre, dysuri                                                                                                                                                                                                  | Akutt nyresvikt<br>sekundært til<br>dehydrering (sjelden) |
| <i>Generelle lidelser og<br/>reaksjoner på<br/>administrasjonsstedet</i>                              | Pyreksi, svakhet,<br>+letargi,<br>temperaturintoleranse                                                        | Inflammasjon i slimhinner,<br>smerter i lem, smerter,<br>frostanfall, brystmerter,<br>influensa-liknende sykdom,<br>+feber, infusjonsrelatert<br>reaksjon, reaksjon på<br>injeksjonsstedet, smerter på<br>infusjonsstedet, smerter på<br>injeksjonsstedet                |                                                           |
| <i>Skader, forgiftninger<br/>og komplikasjoner<br/>ved medisinske<br/>prosedyrer</i>                  | -                                                                                                              | Kontusjon                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                           |



+For hver hendelse var frekvensen basert på bivirkninger av alle grader. For hendelser merket med ”+” var frekvensen basert på bivirkninger grad 3-4. Bivirkninger er tatt med i henhold til den høyeste forekomsten sett i en av de viktige kombinasjonsstudiene.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Hånd-fot syndrom (se pkt. 4.4)

For kapecitabindosen på 1250 mg/m<sup>2</sup> gitt to ganger daglig på dagene 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 53 % til 60 % av alle grader av HFS i studier med kapecitabin som monoterapi (består av studier med adjuvant terapi i kolonkreft, behandling av metastatisk kolorektalkreft og behandling av brystkreft) og det ble observert en frekvens på 63 % i kapecitabin/docetaxel-gruppen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabindosen på 1000 mg/m<sup>2</sup> gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 22 % til 30 % av alle grader av HFS ved kapecitabin kombinasjonsterapi.

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikel- og brystkreft) viste at HFS (alle grader) forekom hos 2066 (43 %) pasienter etter en median tid på 239 [95 % KI 201, 288] dager etter behandlingsstart med kapecitabin. I alle studier sammenlagt var følgende kovariater statistisk signifikant assosiert med økt risiko for å utvikle HFS: økende kapecitabin startdose (gram), avtagende kumulativ kapecitabindose (0,1\*kg), økende relativ doseintensitet i de første seks ukene, økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (i 10 års intervaller), hunkjønn og god ECOG funksjonsstatus ved studiestart (0 versus ≥1).

### Diaré (se pkt. 4.4)

Capecitabine kan indusere forekomst av diaré, noe som har blitt observert hos opptil 50 % av pasientene. Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt var følgende kovariater statistisk signifikant assosiert med økt risiko for å utvikle diaré: økende kapecitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (i 10 års intervaller), og hunkjønn. Følgende kovariater var statistisk signifikant assosiert med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabindose (0,1\*kg) og økende relativ doseintensitet i de første seks ukene.

### Kardiotoksisitet (se pkt. 4.4)

I tillegg til bivirkningene beskrevet i tabell 4 og 5, ble følgende bivirkninger med en forekomst på mindre enn 0,1 % forbundet med bruk av kapecitabin som monoterapi basert på en samleanalyse av kliniske sikkerhetsdata fra 7 kliniske studier som inkluderte 949 pasienter (2 fase III og 5 fase II kliniske studier av metastaserende kolorektalkreft og metastaserende brystkreft): kardiomyopati, hjertesvikt, brå død og ventrikulære ekstrasystoler.

### Encefalopati

I tillegg til bivirkningene beskrevet i tabell 4 og 5, og basert på samleanalysen av kliniske sikkerhetsdata fra 7 kliniske studier beskrevet ovenfor, var også encefalopati forbundet med bruk av kapecitabin som monoterapi med en forekomst på mindre enn 0,1 %.

### Eksponering for knuste eller delte kapecitabin-tabletter

Ved eksponering for knuste eller delte kapecitabin-tabletter er følgende bivirkninger rapportert: øyeirritasjon, øyehevelse, hudutslett, hodepine, parestesi, diaré, kvalme, gastrisk irritasjon og oppkast.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre (se pkt. 4.2)

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin som monoterapi og en analyse av pasienter behandlet med kapecitabin pluss docetaxel kombinasjonsbehandling viste en økt forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 og 4 og behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år. Pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin pluss

docetaxel fikk også oftere seponert behandlingen tidlig på grunn av bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år.

Resultatene fra en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt var økende alder (i 10 års intervaller) statistisk signifikant assosiert med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og redusert risiko for å utvikle nøytropeni.

#### *Kjønn*

Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt var hunkjønn statistisk signifikant assosiert med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2):*

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi (kolorektalkreft) med nedsatt nyrefunksjon før behandling viste en økning i insidens av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 og 4 sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (henholdsvis 36 % hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon n=268, vs. 41 % hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon n=257 og 54 % hos pasienter med moderat n=59 nedsatt nyrefunksjon) (se pkt. 5.2). Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon viser hyppigere dosereduksjon (44 %) vs. 33 % og 32 % hos pasienter med ingen eller lett nedsatt nyrefunksjon og en økning i tidlige seponeringer av behandling (21 % seponeringer i de første to sykluser) vs. 5 % og 8 % hos pasienter med ingen eller lett nedsatt nyrefunksjon.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Manifestasjoner av akutt overdosering inkluderer kvalme, brekninger, diaré, mukositt, gastrointestinal irritasjon og blødning og benmargssuppresjon. Medisinsk behandling av overdose bør inkludere vanlig terapeutisk og støttende medisinsk intervensjon som retter seg mot å korrigere de kliniske symptomene som viser seg og forebygge mulige komplikasjoner.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01BC06.

Kapecitabin er et ikke-cytotoksisk fluoropyrimidin karbamat, som virker som en oralt administrert prodrug av den cytotoxiske delen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveres via flere enzymatiske trinn (se pkt. 5.2). Enzymet som er involvert i den endelige omdannelsen til 5-FU, tymidinfosforylase (ThyPase), finnes i tumorvev, men også i normalt vev, om enn vanligvis i mindre grad. I humane xenograftmodeller for kreft, har kapecitabin vist synergistisk effekt i kombinasjon med docetaxel, noe som kan være relatert til at docetaxel oppregulerer tymidinfosforylase.

Det er holdepunkter for at metabolismen av 5-FU i den anabolske kjeden blokkerer metyleringsreaksjonen av desoksyuridylyl til tymidylyl og derved interfererer med syntesen av deoksyribonukleinsyre (DNA-syntesen). Inkorporeringen av 5-FU fører også til hemming av RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledeling og cellevekst, kan effekten av 5-FU være å skape en tymidinmangel som provoserer fram ubalansert vekst og død av en celle. Effektene av

DNA og RNA deprivasjon er tydeligst på de cellene som prolifererer raskest, og som metaboliserer 5-FU raskere.

## Kolon- og kolorektalkreft

### Monoterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase 3 studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruk av kapecitabin som adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft (XACT studien; M66001). I denne studien ble 1987 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og gitt som 3 ukers sykluser i 24 uker) eller 5-FU og leukovorin (Mayoklinikk regime: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorin iv etterfulgt av 425 mg/m<sup>2</sup> intravenøst bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver 28 dager i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med i.v. 5-FU/LV i sykdomsfri overlevelse i per protokoll populasjonen (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80-1,06). I hele den randomiserte populasjonen viste testene for differanse mellom kapecitabin og 5-FU/LV i sykdomsfri- og total overlevelse hazard ratioer på henholdsvis 0,88 (95 % KI 0,77-1,01, p=0,068) og 0,86 (95 % KI 0,74-1,01; p=0,060). Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet var 6,9 år. I en planlagt multivariat Cox-analyse ble kapecitabin vist å være superior sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var spesifisert på forhånd i den statistiske analyseplanen for inklusjon i modellen: alder, tid fra operasjon til randomisering, kjønn, CEA nivåer ved baseline, lymfeknuter ved baseline og land. I hele den randomiserte populasjonen ble det vist at kapecitabin er superior sammenlignet med 5-FU/LV for sykdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % KI 0,739-0,976; p=0,0212) og også for total overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % KI 0,705-0,971; p=0,0203).

### Kombinasjonsbehandling ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase-3-studie med pasienter med kolonkreft fase III (Dukes' C) støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (XELOX) ved den adjuvante behandlingen av pasienter med kolonkreft (NO16968 studien). I denne studien ble 944 pasienter randomisert til 3-ukers-sykluser i 24 uker med kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode) i kombinasjon med oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusjon over 2 timer på dag 1 hver tredje uke); 942 pasienter ble randomisert til bolus 5-FU og leukovorin. I den primære analysen for DFS i ITT-populasjonen ble det vist at XELOX var signifikant superior til 5-FU/LV (HR=0,80, 95 % KI=[0,69; 0,93]; p=0.0045). Den treårige DFS-raten var 71 % for XELOX versus 67 % for 5-FU/LV. Analysen for det andre endepunktet for RFS støtter disse resultatene med en HR på 0,78 (95 % KI=[0,67; 0,92]; p=0.0024) for XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX viste en trend mot superior OS med en HR på 0,87 (95 % KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) som kan overføres til 13 % reduksjon i risikoen for død. Raten på 5 år OS totaloverlevelse var 78 % for XELOX versus 74 % for 5-FU/LV. Effektdataene er basert på median observasjonstid på 59 måneder for OS totaloverlevelse og 57 måneder for DFS. Raten med seponeringer på grunn av bivirkninger var høyere i XELOX kombinasjonsterapi-gruppen (21 %) sammenlignet med 5-FU/LV monoterapigruppen (9 %) i ITT-populasjonen.

### Monoterapi med kapecitabin ved metastaserende kolorektalkreft

Data fra to identisk designede, multisenter, randomiserte, kontrollerte fase 3 kliniske studier (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft. I disse studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av en ukes hvileperiode og gitt som 3-ukers sykluser). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorin intravenøst etterfulgt av en 425 mg/m<sup>2</sup> intravenøs bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver 28. dag). De totale objektive responsratene i den randomiserte populasjonen (utprøvers vurdering) var 25,7 % (kapecitabin), vs. 16,7 % (Mayo regime), p<0,0002. Median tid til progresjon var 140 dager (kapecitabin) vs. 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (kapecitabin) vs. 391 dager (Mayo regime). Det er for tiden ingen komparative data tilgjengelige for kapecitabin som monoterapi ved kolorektalkreft sammenlignet med førstelinje kombinasjons behandlinger.

### Kombinasjonsbehandling ved førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie (NO16966) støtter bruk av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin eller i kombinasjon med oksaliplatin og bevacizumab som førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft. Studien består av to deler: en innledende del med 2 grupper hvor 634 pasienter ble randomisert til to forskjellige behandlingsgrupper, inkludert XELOX eller FOLFOX-4, og en etterfølgende 2x2 faktoriell del hvor 1401 pasienter ble randomisert til fire forskjellige behandlings grupper, inkludert XELOX pluss placebo, FOLFOX-4 pluss placebo, XELOX pluss bevacizumab, og FOLFOX-4 pluss bevacizumab. Se tabell 6 for behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

|                                                                         | <b>Behandling</b>         | <b>Startdose</b>                                                                                  | <b>Skjema</b>                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>eller<br>FOLFOX-4 +<br>Bevacizumab                          | Oksaliplatin              | 85 mg/m <sup>2</sup> intravenøst 2 timer                                                          | Oksaliplatin på dag 1, hver 2. uke<br>Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke<br>5-fluorouracil intravenøs bolus/infusjon, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke |
|                                                                         | Leukovorin                | 200 mg/m <sup>2</sup> intravenøst 2 timer                                                         |                                                                                                                                                          |
|                                                                         | 5-Fluorouracil            | 400 mg/m <sup>2</sup> intravenøst bolus, etterfulgt av 600 mg/m <sup>2</sup> intravenøst 22 timer |                                                                                                                                                          |
|                                                                         | Placebo eller Bevacizumab | 5 mg/kg intravenøst 30-90 min                                                                     | Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke                                                                                                                         |
| XELOX<br>eller<br>XELOX+<br>Bevacizumab                                 | Oksaliplatin              | 130 mg/m <sup>2</sup> intravenøst 2 timer                                                         | Oksaliplatin på dag 1, hver 3 uke<br><br>Kapecitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (etterfulgt av 1 uke uten behandling)                               |
|                                                                         | Kapecitabin               | 1000 mg/m <sup>2</sup> oralt to ganger daglig                                                     |                                                                                                                                                          |
|                                                                         | Placebo eller Bevacizumab | 7,5 mg/kg intravenøst 30-90 min                                                                   | Dag 1, før XELOX, hver 3. uke                                                                                                                            |
| 5-Fluorouracil: intravenøs bolus injeksjon umiddelbart etter leukovorin |                           |                                                                                                   |                                                                                                                                                          |

Non-inferioritet ble påvist for gruppene med XELOX sammenlignet med gruppene med FOLFOX-4 i en total sammenligning av progresjonsfri overlevelse i den målbare pasientpopulasjonen og i "intent-to-treat" populasjonen (se tabell 7). Resultatene indikerer at XELOX er ekvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til total overlevelse (se tabell 7). En sammenligning av XELOX pluss bevacizumab versus FOLFOX-4 pluss bevacizumab var en forhåndsspesifisert eksplorativ analyse. I denne behandlings-sub-gruppe sammenligningen var XELOX pluss bevacizumab lik med FOLFOX-4 pluss bevacizumab med hensyn til progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 1,01; 97,5 % KI 0,84-1,22). Median oppfølgingstid ved tidspunktet for primær analyse i "intent-to-treat" populasjonen var 1,5 år; data fra analyser etter ytterligere 1 års oppfølging er også inkludert i tabell 7. PFS analysen for pasienter på behandling bekreftet imidlertid ikke resultatene fra den generelle PFS og OS analysen: hazard ratio for XELOX versus FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % KI; 1,07-1,44. Selv om sensitivitetsanalysen viser at forskjeller i behandlingsregimer og tidspunkt for vurdering av tumor påvirker PFS analysen for pasienter på behandling, er ikke en fullstendig forklaring på dette resultatet funnet.

Tabell 7 Viktigste effekt-resultater for non-inferioritetsanalysen av studie NO16966

| <b>PRIMÆRANALYSE</b>                                    |                                 |                                                                  |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*:N=967; ITT**N=1017) |                                 | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*:N=937; ITT**N=1017) |
| Populasjon                                              | Median tid til hendelse (dager) | HR<br>(97,5 % KI)                                                |
|                                                         |                                 |                                                                  |

|                                         |                                 |     |                   |
|-----------------------------------------|---------------------------------|-----|-------------------|
| Parameter: Progresjonsfri overlevelse   |                                 |     |                   |
| EPP                                     | 241                             | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT                                     | 244                             | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Parameter: Total overlevelse            |                                 |     |                   |
| EPP                                     | 577                             | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT                                     | 581                             | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| <b>YTTERLIGERE 1 ÅRS OPPFØLGINGSTID</b> |                                 |     |                   |
| Populasjon                              | Median tid til hendelse (dager) |     | HR<br>(97,5 % KI) |
| Parameter: Progresjonsfri overlevelse   |                                 |     |                   |
| EPP                                     | 242                             | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT                                     | 244                             | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Parameter: Total overlevelse            |                                 |     |                   |
| EPP                                     | 600                             | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT                                     | 602                             | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

\*EPP=målbar pasientpopulasjon; \*\*ITT="intent-to-treat" populasjon

I en randomisert, kontrollert fase III-studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1000 mg/m<sup>2</sup> i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n = 410) eller kombinasjonsbehandling (n = 410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m<sup>2</sup> på dag 1), og tredje linje kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager) og oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Alle behandlingssyklus ble administrert med 3 ukers intervaller. Ved førstelinjebehandling var median progresjonsfri overlevelse i "intention-to-treat" populasjonen 5,8 måneder (95 % KI 5,1-6,2 måneder) for kapecitabin som monoterapi og 7,8 måneder (95 % KI 7,0-8,3 måneder; p = 0,0002) for XELIRI. Dette ble imidlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenlignet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig på dagene 1 til 14 i en treukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> på dag 1. I den største studien (BICC-C) ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141), i tillegg til randomisert i dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Median PFS var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL (p = 0,004, for sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI (p = 0,015). Median totaloverlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mIFL (p = 0,09), og 18,9 måneder for XELIRI (p = 0,27). Pasienter behandlet med XELIRI opplevde stor gastrointestinal toksisitet sammenlignet med FOLFIRI (diaré 48 % og 14 % for henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

I EORTC-studien ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 41) eller XELIRI (n = 44), med ytterligere randomisering til enten dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Tider for median PFS og totaloverlevelse var kortere for XELIRI versus FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 måneder og totaloverlevelse 14,8 versus 19,9 måneder). I tillegg ble det rapportert om stor forekomst av diaré hos pasienter som fikk XELIRI-regimet (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

I studien publisert av Skof et al. ble pasienter randomisert til å få enten FOLFIRI eller XELIRI. Total responsrate var 49 % i XELIRI-armen og 48 % i FOLFIRI-armen (p = 0,76). Ved slutten av behandlingen var 37 % av pasientene i XELIRI-armen og 26 % av pasientene i FOLFIRI-armen uten tegn på sykdom (p = 0,56). Toksisitet var lik for behandlingene, med unntak av nøytropeni som ble rapportert oftere hos pasienter behandlet med FOLFIRI.

Monatgnani et al. brukte resultatene fra de ovennevnte tre studiene for å gi en samlet analyse av randomiserte studier som sammenligner FOLFIRI og XELIRI behandlingsregimer ved behandling av mCRC. En betydelig reduksjon i risiko for progresjon var assosiert med FOLFIRI (HR, 0,76, 95 % KI, 0,62-0,95,  $p < 0,01$ ).

Data fra en randomisert klinisk studie (Souglakos et al. 2012), som sammenlignet FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikante forskjeller i PFS eller totaloverlevelse mellom behandlingene. Pasientene ble randomisert til å få enten FOLFIRI pluss bevacizumab (Arm-A,  $n = 167$ ) eller XELIRI pluss bevacizumab (Arm-B,  $n = 166$ ). For Arm-B besto XELIRI-regimet av kapecitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  to ganger daglig i 14 dager + irinotekan  $250 \text{ mg/m}^2$  på dag 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder,  $p = 0,64$ , totaloverlevelse 25,7 og 27,5 måneder,  $p = 0,55$  og svarprosent 45,5 og 39,8 %,  $p = 0,32$ , for henholdsvis FOLFIRI-Bev og XELIRI-Bev. Pasienter behandlet med XELIRI + bevacizumab rapporterte om en signifikant høyere forekomst av diaré, febril nøytropeni og hånd-fot hudreaksjoner enn pasienter behandlet med FOLFIRI + bevacizumab, med signifikant økt forekomst av behandlingsforsinkelser, dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase II studie (AIO KRK 0604) støtter bruk av kapecitabin med en startdose på  $800 \text{ mg/m}^2$  i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI-regime med kapecitabin ( $800 \text{ mg/m}^2$  to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan ( $200 \text{ mg/m}^2$  som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). 127 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$  to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oksaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$  som en 2 timers infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). Etter en gjennomsnittlig varighet på oppfølging av studiepopulasjonen på 26,2 måneder, var behandlingsresponsen som vist nedan.

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK-studien

|                                                   | <b>XELOX + bevacizumab</b><br><b>(ITT: N = 127)</b> | <b>Modifisert XELIRI+<br/>bevacizumab</b><br><b>(ITT: N = 120)</b> | <b>Hasard ratio</b><br><b>95 % KI</b><br><b>P verdi</b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Progresjonsfri overlevelse etter 6 måneder</b> |                                                     |                                                                    |                                                         |
| ITT                                               | 76 %                                                | 84 %                                                               | -                                                       |
| 95 % KI                                           | 69 – 84 %                                           | 77 - 90%                                                           |                                                         |
| <b>Median progresjonsfri overlevelse</b>          |                                                     |                                                                    |                                                         |
| ITT                                               | 10,4 måneder                                        | 12,1 måneder                                                       | 0,93                                                    |
| 95 % KI                                           | 9,0 – 12,0                                          | 10,8 – 13,2                                                        | 0,82 – 1,07<br>P = 0,30                                 |
| <b>Median totaloverlevelse</b>                    |                                                     |                                                                    |                                                         |
| ITT                                               | 24,4 måneder                                        | 25,5 måneder                                                       | 0,90                                                    |
| 95 % KI                                           | 19,3 – 30,7                                         | 21,0 – 31,0                                                        | 0,68 – 1,19<br>P = 0,45                                 |

#### Kombinasjonsterapi ved andrelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie (NO16967) støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin som andrelinjebehandling ved metastaserende kolorektalkreft. I denne studien ble 627 pasienter med metastaserende kolorektalt karsinom, som tidligere hadde fått behandling med irinotekan i kombinasjon med et fluoropyrimidinregime som førstelinjebehandling, randomisert til behandling med XELOX eller FOLFOX-4. For doseringskjema av XELOX og FOLFOX-4 (uten tillegg av placebo eller bevacizumab), se tabell 6. XELOX ble vist å være non-inferior til FOLFOX-4 med hensyn til progresjonsfri overlevelse i per-protokoll populasjonen og i "intent-to-treat" populasjonen (se tabell 9). Resultatene indikerer at XELOX er ekvivalent med FOLFOX-4 med hensyn på total overlevelse (se tabell 9). Median oppfølgingstid ved

tidspunktet for primær analyse i ”intent-to-treat” populasjonen var 2,1 år. Data fra analyser etter ytterligere 6 måneders oppfølging er også inkludert i tabell 9.

Tabell 9 Viktigste effekt-resultater for non-inferioritetsanalysen av studie NO16967

| <b>PRIMÆRANALYSE</b>                        |                                 |                                                |                   |
|---------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| <b>XELOX</b><br>(PPP*: N=251; ITT**: N=313) |                                 | <b>FOLFOX-4</b><br>(PPP*: N=252; ITT**: N=314) |                   |
| Populasjon                                  | Median tid til hendelse (dager) | HR<br>(95 % KI)                                |                   |
| Parameter: Progresjonsfri overlevelse       |                                 |                                                |                   |
| PPP                                         | 154                             | 168                                            | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT                                         | 144                             | 146                                            | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parameter: Total overlevelse                |                                 |                                                |                   |
| PPP                                         | 388                             | 401                                            | 1.07 (0.88; 1.31) |
| ITT                                         | 363                             | 382                                            | 1.03 (0.87; 1.23) |
| <b>YTTERLIGERE 6 MÅNEDERS OPPFØLGING</b>    |                                 |                                                |                   |
| Populasjon                                  | Median tid til hendelse (dager) | HR<br>(95 % KI)                                |                   |
| Parameter: Progresjonsfri overlevelse       |                                 |                                                |                   |
| PPP                                         | 154                             | 166                                            | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT                                         | 143                             | 146                                            | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parameter: Total overlevelse                |                                 |                                                |                   |
| PPP                                         | 393                             | 402                                            | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT                                         | 363                             | 382                                            | 1,02 (0,86; 1,21) |

\*PPP=per protokoll populasjon; \*\*ITT=”intent-to-treat” populasjon

### Fremskreden ventrikkelkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie hos pasienter med fremskreden ventrikkelkreft støtter bruken av kapecitabin som førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2 timers infusjon hver 3. uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver 3. uke) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2 timers infusjon på dag 1, hver 3. uke). Kapecitabin i kombinasjon med cisplatin var non-inferior til 5-FU i kombinasjon med cisplatin med hensyn til progresjonsfri overlevelse i per protokoll analysen (hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63-1,04). Median progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). ”Hazard ratio” for varighet av overlevelse (total overlevelse) var lignende ”hazard ratio” for progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Median for varighet av overlevelse var 10,5 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra en randomisert multisenter, fase III studie som sammenlignet kapecitabin med 5-FU og oksaliplatin med cisplatin hos pasienter med fremskreden ventrikkelkreft, støtter bruk av kapecitabin som førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft (REAL-2). I denne studien ble 1002 pasienter randomisert i et 2x2 faktorielt design til en av de følgende 4 grupper:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig kontinuerlig).
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> gitt som en 2 timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).

- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> gitt som en 2 timers infusjon på dag 1 hver 3. uke) og kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig kontinuerlig).

Primære effektanalyser i per protokoll populasjonen viste non-inferiority i total overlevelse for kapecitabin vs. 5-FU-baserte regimer (hazard ratio 0,86; 95 % KI 0,8 - 0,99) og for oksaliplatin vs. cisplatin-baserte regimer (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80 - 1,05). Median total overlevelse var 10,9 måneder for kapecitabin-baserte regimer og 9,6 måneder for 5-FU baserte regimer. Median total overlevelse var 10,0 måneder for cisplatin-baserte regimer og 10,4 måneder for oksaliplatin-baserte regimer.

Kapecitabin har også vært brukt i kombinasjon med oksaliplatin ved behandling av fremskreden ventrikkeltumor. Studier med kapecitabin som monoterapi indikerer at kapecitabin har effekt ved avansert ventrikkeltumor.

#### Kolon-, kolorektal- og fremskreden ventrikkeltumor: meta-analyse

En meta-analyse av seks kliniske studier (studiene SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) støtter bruk av kapecitabin i stedet for 5-FU ved mono- og kombinasjonsbehandling ved gastrointestinal kreft. Samleanalysen inkluderer 3097 pasienter behandlet med regimer som inneholder kapecitabin og 3074 pasienter behandlet med regimer som inneholder 5-FU. Median total overlevelse var 703 dager (95 % KI: 671; 745) hos pasienter behandlet med regimer som inneholder kapecitabin og 683 dager (95 % KI: 646; 715) hos pasienter behandlet med regimer som inneholder 5-FU. Hazard ratio for total overlevelse var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00, p=0.0489) som indikerer at regimer som inneholder kapecitabin er non-inferior til regimer som inneholder 5-FU.

#### Brystkreft

##### *Kombinasjonsbehandling med kapecitabin og docetaxel ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft*

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie støtter bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft etter svikt av cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel som monoterapi (100 mg/m<sup>2</sup> gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kapecitabin + docetaxel kombinasjonsgruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaxel) vs. 352 dager (docetaxel som monoterapi). Total objektiv responsrate for hele den randomiserte populasjonen (utprøvers vurdering) var 41,6 % (kapecitabin + docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel som monoterapi); p=0.0058. Tid til progressiv sykdom var superior i kapecitabin + docetaxel kombinasjonsgruppen (p<0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin + docetaxel) vs. 128 dager (docetaxel som monoterapi).

##### *Monoterapi med kapecitabin etter behandlingssvikt med taksaner og kjemoterapi med antracyklin, og for pasienter hvor antracyklinbehandling ikke er indisert*

Data fra to multisenter, fase II kliniske studier støtter bruk av kapecitabin som monoterapi ved behandling av pasienter etter behandlingssvikt med taksaner og et kjemoterapiregime med antracyklin eller for pasienter hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studiene ble totalt 236 pasienter behandlet med kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 uke hvileperiode). Total objektiv responsrate (utprøvers vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andre studie). Median tid til progresjon var 93 og 98 dager. Median overlevelse var 384 og 373 dager.

#### Alle indikasjoner

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikkeltumor og brystcancer) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet hånd- fot



syndrom (HFS) hadde en lengre total overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS; median total overlevelse 1100 dager (95 % KI 1007; 1200) vs. 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder kapecitabin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved adenokarsinom i tykktarm og endetarm, gastrisk adenokarsinom og brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/dag. Parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-deokapecitabine -5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deokapecitabine -5-fluorouridin (5'-DFUR) var like. AUC for 5-FU var 30 % - 35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske eksponeringen av 5-FU mer enn doseproporsjonalt, på grunn av at den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

### Absorpsjon

Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering, etterfulgt av stor grad av omdanning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin, men gir kun mindre effekt på AUC for 5'-DFUR og på AUC for den etterfølgende metabolitten 5-FU. På dag 14 med dose 1250 mg/m<sup>2</sup> administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner (C<sub>max</sub>, µg/ml) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (t<sub>max</sub>, timer) var 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> verdier (µg•time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

### Distribusjon

Humanplasma studier *in vitro* har vist at kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU er 54 %, 10 %, 62 %, og 10 % proteinbundet, hovedsakelig til albumin.

### Biotransformasjon

Kapecitabin metaboliseres først av hepatisk karboksylesterase til 5'-DFCR, som så omdannes til 5'-DFUR av cytidin deaminase, hovedsakelig lokalisert i leveren og tumorvev. Videre katalytisk aktivering av 5'-DFUR skjer deretter ved hjelp av tymidin fosforylase (ThyPase). Enzymene som er involvert i den katalytiske aktiveringen finnes i tumorvev, men også i normalt vev, om enn vanligvis i mindre grad. Den sekvensielle enzymatiske biotransformasjonen av kapecitabin til 5-FU fører til høyere konsentrasjoner i tumorvev. For kolorektale tumorer synes dannelsen av 5-FU hovedsakelig å være lokalisert til stromale tumorceller. Etter oral administrering av kapecitabin til pasienter med kolorektalkreft var ratio mellom konsentrasjonen av 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstøtende vev 3,2 (spredning fra 0,9 til 8,0). Ratio mellom 5-FU konsentrasjon i tumor og plasma var 21,4 (spredning fra 3,9 til 59,9, n=8), mens ratio mellom friskt vev og plasma var 8,9 (spredning fra 3,0 til 25,8, n=8). Aktiviteten av tymidin fosforylase ble målt og ble funnet å være 4 ganger høyere i primære kolorektale tumorer enn i tilstøtende normalt vev. I henhold til immunhistokjemiske studier synes tymidin fosforylase for en stor del å være lokalisert i stromale tumorceller.

5-FU nedbrytes ytterligere av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) til det betydelig mindre toksiske dihydro-5-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Til sist spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL) som skilles ut i urin. Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-aktiviteten er det hastighetsbegrensende trinnet. Mangel på DPD kan medføre økt toksisitet av kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Eliminasjon

Halveringstiden i elimineringsfasen (t<sub>1/2</sub>, timer) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var henholdsvis 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Kapecitabin og dets metabolitter utskilles hovedsakelig i urin; 95,5 % av administrert kapecitabin gjenfinnes i urin. Fekal ekskresjon er minimal (2,6 %).

Hovedmetabolitten som utskilles i urin er FBAL, som representerer 57 % av den administrerte dosen. Omtrent 3 % av den administrerte dosen utskilles uendret i urin.

### Kombinasjonsbehandling

Fase I studier som evaluerte effekten av kapecitabin på enten docetaksels eller paklitaxels farmakokinetikk og vice versa viste ingen effekt av kapecitabin på docetaksels eller paklitaxels farmakokinetikk ( $C_{\max}$  og AUC) og ingen effekt av docetaxel eller paklitaxel på 5'-DFURs farmakokinetikk.

### Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført etter kapecitabin-behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, "Karnofsky Performance Status", total bilirubin, serum albumin, ASAT og ALAT hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

### Pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser

I henhold til en farmakokinetisk studie med kreftpasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon pga. levermetastaser kan kapecitabins biotilgjengelighet og eksponeringen for 5-FU øke sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen farmakokinetiske data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk studie med kreftpasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det ingen tegn på effekt av kreatinin clearance på farmakokinetikken av intakt legemiddel og 5-FU. Kreatinin clearance ble funnet å påvirke den systemiske eksponering av 5'-DFUR (35 % økning i AUC når kreatinin clearance avtok med 50 %) og av FBAL (114 % økning i AUC når kreatinin clearance avtok med 50 %). FBAL er en metabolitt uten antiproliferativ aktivitet.

### Eldre

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med en stor variasjon i alder (27 til 86 år) og omfattet 234 (46 %) pasienter som var 65 år eller eldre, har alder ingen innflytelse på farmakokinetikken til 5'-DFUR og 5-FU. AUC for FBAL økte med alderen (20 % økning i alder fører til 15 % økning i AUC for FBAL). Økningen skyldes sannsynligvis endringer i nyrefunksjon.

### Etniske faktorer

Etter oral administrering av 825 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin to ganger daglig i 14 dager, hadde japanske pasienter (n=18) ca. 36 % lavere  $C_{\max}$  og 24 % lavere AUC for kapecitabin enn kaukasiske pasienter (n=22). Japanske pasienter hadde også ca. 25 % lavere  $C_{\max}$  og 34 % lavere AUC for FBAL enn kaukasiske pasienter. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er ukjent. Det var ingen signifikante forskjeller ved eksponering for andre metabolitter (5'-DFUR, 5'-DFUR og 5-FU).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter på det gastrointestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet som er typiske for fluoropyrimidin. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert med kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgus aper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1379 mg/m<sup>2</sup> dag).

En to-års karsinogenstudie på mus viste ingen tegn på at kapecitabin har et karsinogent potensiale.

I standard fertilitetsstudier ble det observert nedsatt fertilitet hos hunnmus som fikk kapecitabin. Denne effekten var imidlertid reversibel etter en periode uten legemiddel. I tillegg opptrådte atrofiske

og degenerative endringer i reproduksjonsorganene hos hannmus i en 13 ukers studie. Disse effektene var også reversible etter en periode uten legemiddel (se pkt. 4.6).

I studier på embryotoksisitet og teratogenisitet i mus ble det observert doserelatert økning i fosterresorpsjon og teratogenisitet. Hos aper ble det observert abort og embryoletalitet ved høye doser, men ingen tegn på teratogenisitet.

Kapecitabin var ikke mutagent *in vitro* for bakterier (Ames test) eller for mammalske celler (kinesiske hamster V79/HPRT genmutasjonstest). Kapecitabin var imidlertid i likhet med andre nukleosid-analoger (dvs. 5-FU) klastogent i humane lymfocytter (*in vitro*) og viste en positiv trend i mikronukleus benmargstest hos mus (*in vivo*).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Laktose

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose (3 mPA.s)

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

#### Tablettdrasjering

Makrogol (400)

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC – aluminium blister med 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakke inneholder 60 tabletter.

#### Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC – aluminium blister med 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakke inneholder 120 tabletter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Prosedyrer for sikker håndtering av cytostatika skal følges.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/761/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2012  
Dato for siste fornyelse: 9. januar 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305,  
74770 Opava-Komarov  
Tsjekia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Nederland

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Polen

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
kapecitabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg kapecitabin

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/761/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
kapecitabin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
kapecitabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg kapecitabin

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/761/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tablett

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
kapecitabin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter kapecitabin**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Capecitabine Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Capecitabine Teva
3. Hvordan du bruker Capecitabine Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Capecitabine Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Capecitabine Teva er og hva det brukes mot**

Capecitabine Teva tilhører en gruppe legemidler kalt cellegift, som stopper veksten av kreftceller. Capecitabine Teva inneholder kapecitabin, som selv ikke er en cellegift. Først etter at det er tatt opp i kroppen omdannes det til et aktivt legemiddel mot kreft (omdannelsen skjer mer i kreftvev enn i normalt vev).

Capecitabine Teva brukes til behandling av kreft i tykktarmen, endetarmen, magen eller til brystkreft. I tillegg brukes Capecitabine Teva for å forebygge ny forekomst av kreft i tykktarmen etter fullstendig fjerning av svulsten ved kirurgi.

Capecitabine Teva kan brukes enten alene eller sammen med andre legemidler.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Capecitabine Teva**

##### **Bruk ikke Capecitabine Teva**

- dersom du er allergisk overfor kapecitabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Du må informere legen dersom du vet at du har en allergi eller overreaksjon mot dette legemidlet,
- hvis du tidligere har hatt alvorlige reaksjoner overfor fluoropyrimidinbehandling (en gruppe kreftmedisiner, for eksempel fluorouracil),
- hvis du er gravid eller ammer,
- hvis du har et svært lavt antall hvite blodceller eller plater i blodet (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni),
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer,
- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel),
- hvis du behandles nå eller har blitt behandlet i løpet av de siste 4 ukene med brivudin som del av behandling av herpes zoster (vannkopper eller helvetesild).



## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Capecitabine Teva.

- hvis du vet at du har delvis mangel i aktiviteten av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har et familimedlem som har delvis eller total mangel på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- dersom du har lever- eller nyresykdom
- dersom du har eller har hatt hjerteproblemer (for eksempel uregelmessig hjerterytme eller smerter i brystet, kjeve og rygg som kommer ved fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodtilstrømningen til hjertet)
- dersom du har hjernesykdommer (for eksempel kreft som har spredd seg til hjernen eller nerveskade (nevropati))
- dersom du har kalsiumforstyrrelser (påvist i blodprøver)
- dersom du har diabetes
- dersom du ikke klarer å holde på mat eller drikke på grunn av alvorlig kvalme eller brekninger
- dersom du har diaré
- dersom du er eller blir dehydrert
- dersom du har ubalanse av ioner i blodet (elektrolyttforstyrrelser, påviset i tester)
- dersom du har hatt øyeproblemer, da det kan hende du trenger ekstra oppfølging
- hvis du har en alvorlig hudreaksjon

**Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel:** Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel: DPD-mangel er en genetisk tilstand som vanligvis ikke er forbundet med helseproblemer, med mindre du får visse legemidler. Hvis du har DPD-mangel og tar Capecitabine Teva, har du økt risiko for alvorlige bivirkningene (listet opp i avsnitt 4, Mulige bivirkninger). Det er anbefalt at du testes for DPD-mangel før oppstart av behandlingen. Hvis du ikke har aktivitet av enzymet skal du ikke ta Capecitabine Teva. Hvis du har redusert enzymaktivitet (delvis mangel), kan legen skrive ut en lavere dose. Alvorlige og livstruende bivirkninger kan fortsatt oppstå selv om testresultatene dine for DPD-mangel var negative.

Kontakt legen din umiddelbart hvis du er bekymret for noen av bivirkningene eller du merker noen bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget (se avsnitt 4 Mulige bivirkninger).

## Barn og ungdom

Kapecitabin er ikke indisert til barn og ungdom. Ikke gi kapecitabin til barn og ungdom.

## Andre legemidler og Capecitabine Teva

Snakk med lege eller apotek før du starter behandlingen, dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er svært viktig, fordi det kan forsterke eller svekke effekten av legemidlene dersom du tar mer enn ett legemiddel på samme tid.

**Du må ikke bruke brivudin (et antiviralt legemiddel til behandling av helvetesild eller vannkopper) samtidig som du behandles med kapecitabin (inkludert hvileperiode, perioder hvor du ikke tar kapecitabin tabletter).**

**Hvis du har tatt brivudin må du vente minst 4 uker etter avsluttet behandling med brivudin før du kan starte behandlingen med kapecitabin. Se også punkt «Bruk ikke Capecitabine Teva».**

I tillegg, må du være spesielt forsiktig dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler mot gikt (allopurinol),
- blodfortynnende legemidler (kumarin, warfarin),
- legemidler mot krampeanfallet eller skjelvinger (fenytoin),
- visse legemidler som brukes for å behandle forskjellige typer kreft eller virusinfeksjoner (interferon alfa),
- strålebehandling og visse legemidler som brukes for å behandle kreft (folinsyre, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- legemidler brukt til å behandle folatmangel.

### **Inntak av Capecitabine Teva sammen med mat og drikke**

Du bør ta Capecitabine Teva innen 30 minutter etter et måltid.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Du må ikke bruke Capecitabine Teva hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Du må ikke amme under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med Capecitabine Teva.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 6 måneder etter siste dosen med Capecitabine Teva.

Dersom du er en mannlig pasient og din kvinnelige partner kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 3 måneder etter siste dosen med Capecitabine Teva.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Capecitabine Teva kan gjøre deg svimmel, kvalm eller trett. Det er derfor mulig at Capecitabine Teva kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du opplever svimmelhet, kvalme eller søvnhighet må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Capecitabine Teva inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

### **Capecitabine Teva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Capecitabine Teva**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Capecitabine skal bare forskives av lege med erfaring i bruk av kreftmedisiner.

Legen din vil forskrive en dose og et behandlingsregime som er riktig for deg. Dosen med Capecitabine Teva er basert på kroppsoverflaten din. Denne beregnes etter din høyde og vekt. Den vanlige dosen for voksne er 1250 mg/m<sup>2</sup> av kroppsoverflaten og tas to ganger daglig (morgen og kveld). To eksempler gis her: En person med kroppsvekt 64 kg og høyde 1,64 m, har en kroppsoverflate på 1,7 m<sup>2</sup> og skal ta 4 tabletter på 500 mg og 1 tablett på 150 mg to ganger daglig. En person med kroppsvekt 80 kg og høyde 1,80 m, har en kroppsoverflate på 2,00 m<sup>2</sup> og skal ta 5 tabletter på 500 mg og to ganger daglig.

### **Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ta, når du skal ta den og hvor lenge du trenger å ta den.**

Det er mulig legen din vil at du skal ta en kombinasjon av 150 mg og 500 mg tabletter ved hver dose.

- Ta tablettene **morgen og kveld** slik legen har angitt.
- Ta tablettene innen **30 minutter etter avsluttet måltid** (frokost og middag) og **svelg de hele med vann. Ikke knus eller del tablettene. Snakk med helsepersonell dersom du ikke kan svelge hele Capecitabine Teva tablettene hele.**
- Det er viktig at du alltid følger legens anvisning.

Capecitabine Teva tabletter tas vanligvis i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode (hvor det ikke tas noen tabletter). Denne perioden på 21 dager utgjør en behandlingssyklus.

Sammen med andre legemidler kan den vanlige dosen for voksne være mindre enn 1250 mg/m<sup>2</sup> av kroppsoverflaten og det kan hende du må ta tablettene over en annen tidsperiode (for eksempel hver dag, uten hvileperiode).

Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ta, når du skal ta den og hvor lenge du trenger å ta den.

#### **Dersom du tar for mye av Capecitabine Teva**

Dersom du tar for mye av Capecitabine Teva, kontakt legen din så snart som mulig før du tar den neste dosen.

Du kan få følgende bivirkninger dersom du tar mye mer kapecitabin enn du skal: Kvalme eller oppkast, diaré, betennelse eller sår i magen eller munnen, smerter eller blødning fra tarmen eller magen, eller benmargssuppresjon (reduksjon av enkelte typer blodceller). Kontakt lege lege omgående hvis du opplever noen av disse symptomene.

#### **Dersom du har glemt å ta Capecitabine Teva**

Ta ikke den glemte dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Fortsett i stedet ditt vanlige doseringsregime og ta kontakt med legen din.

#### **Dersom du avbryter behandling med Capecitabine Teva**

Det opptrer ingen bivirkninger som følge av at behandlingen med kapecitabin opphører. Hvis du bruker kumarin antikoagulantia (som inneholder for eksempel fenprokumon), kan det hende at legen din må justerer antikoagulantdosen når behandling med kapecitabin opphører.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**AVBRYT** omgående behandlingen med Capecitabine Teva og kontakt legen din hvis noen av følgende symptomer inntreffer:

- **Diaré:** Hvis du har en økning på 4 eller flere avføringer daglig i forhold til din normale avføring, eller diaré om natten.
- **Brekninger:** Hvis du kaster opp mer enn en gang i løpet av en 24-timers periode.
- **Kvalme:** Hvis du mister appetitten, og matmengden du spiser hver dag er mye mindre enn vanlig.
- **Betennelse i munnslimhinnen:** Hvis du har smerter, rødhet, hevelse eller sår i munnen din og/eller svelget.
- **Hånd-og-fot hudreaksjon:** Hvis du har smerter, hevelse, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter.
- **Feber:** Hvis du har en temperatur på 38 °C eller høyere.
- **Infeksjon:** Hvis du opplever tegn på infeksjon forårsaket av bakterier eller virus, eller andre organismer.
- **Brystmerter:** Hvis du opplever smerter midt i brystet, særlig hvis det oppstår ved anstrengelse.
- **Stevens-Johnson syndrom:** Hvis du opplever smertefullt rødt eller lilla utslett som sprer seg, og blemmer og/eller andre sår begynner å vises på slimhinner (f.eks munn og lepper), spesielt hvis du tidligere har hatt lysfølsomhet, infeksjoner i luftveiene (f.eks bronkitt) og/eller feber.
- **DPD-mangel:** Hvis du har en kjent DPD-mangel, har du økt risiko for akutt, tidlig utbrudd av toksisitet og alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger forårsaket av Capecitabine Teva (f.eks. betennelse i munnslimhinnen (stomatitt), slimhinnebetennelse, diaré, nøyotropeni og nevrotoksisitet).
- **Angioødem:** Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende symptomer – du kan trenge akutt medisinsk hjelp: hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge

eller hals som gjør det vanskelig å svelge eller puste, kløe og utslett. Dette kan være tegn på angioødem.

Dersom disse bivirkningene oppdages tidlig, vil bedring vanligvis ses innen 2-3 dager etter at behandlingen er avbrutt. Dersom bivirkningene ikke går tilbake, må du omgående kontakte lege. Legen din kan gi deg anvisninger om å starte behandlingen på ny med en lavere dose.

Dersom alvorlig betennelse i munnslimhinnen (stomatitt, sår i munn og/eller svelg), slimhinnebetennelse, diaré, nøythropeni (lavt antall av en type blodceller, noe som er forbundet med økt risiko for infeksjoner) eller nevrotoksisitet (nevrologiske bivirkninger) oppstår i løpet av den første behandlingssyklusen, kan det skyldes DPD-mangel (se avsnitt 2: «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Hånd og fot hudreaksjoner kan føre til tap av fingeravtrykk, noe som kan påvirke identifiseringen av din fingeravtrykkavbildning.

I tillegg til det over, når capecitabin brukes alene er de vanligste bivirkningene som kan inntreffe hos mer enn 1 av 10 personer:

- buksmerter
- utslett, tørr hud eller kløe i huden
- tretthet
- appetittløshet (anoreksi)

Disse bivirkningene kan bli alvorlige. Det er derfor viktig at du **alltid kontakter legen din omgående** når du begynner å merke en bivirkning. Det kan hende at legen din vil instruere deg om å redusere dosen og/eller midlertidig avbryte behandlingen med Capecitabine Teva. Dette vil bidra til å redusere sannsynligheten for at bivirkningen fortsetter eller blir alvorlig.

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer) omfatter:

- redusert antall hvite blodceller eller røde blodceller (påvist i tester)
- dehydrering, vekttap
- søvnløshet (insomnia), depresjon
- hodepine, søvnlighet, svimmelhet, unormal følelse i huden (nummenhet eller kriblende følelse), smaksforandringer
- øyeirritasjon, økt tåredannelse, røde øyne (konjunktivitt)
- betennelse i venene (tromboflebitt)
- kortpustethet, neseblødning, hoste, rennende nese
- forkjølelsessår eller andre herpesinfeksjoner
- infeksjon i lunger eller respirasjonssystemet (for eksempel lungebetennelse eller bronkitt)
- blødning fra tarm, forstoppelse, smerte i øvre del av buken, fordøyelsesbesvær, luft i magen, munntørrhet
- hudutslett, håravfall (alopesi), rød hud, tørr hud, kløe (pruritus), misfarging av huden, betennelse i huden, neglesykdom
- smerter i ledd, eller i lemmer (ekstremiteter), bryst eller rygg
- feber, hovne lemmer, sykdomsfølelse
- problemer med leverfunksjon (påvist i blodprøver) og økt bilirubin (utskilt av leveren)

Mindre vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer) inkluderer:

- blodinfeksjon, urinveisinfeksjon, hudinfeksjon, infeksjon i nese og hals, soppinfeksjon (inkludert i munnen), influensa, mag-tarmkatarr (gastroenteritt), tannbyll
- kuler under huden (lipomer)
- redusert antall blodceller inkludert blodplater, fortynning av blodet (påvist i tester)
- allergi
- diabetes, redusert nivå av kalium i blodet, underernæring, økning av triglyceridverdier i blodet
- forvirringstilstand, panikkanfall, deprimeret sinnstilstand, nedsatt sexlyst (libido)

- talevansker, nedsatt hukommelse, mangel på koordinering av bevegelse, balanseproblemer, besvimelse, nerveskade (nevropati) og problemer med sanseførmelsen
- tåkesyn eller dobbeltsyn
- svimmelhet, øresmerter
- uregelmessig hjerterytme og hjertebank (arytmier), brystmerter og hjerteinfarkt
- blodpropp dypt i venene, høyt eller lavt blodtrykk, hetetokter, kalde lemmer (ekstremiteter), lilla flekker på huden
- blodpropper i venene i lungene (lungeemboli), kollapset lunge, opphosting av blod, astma, kortpustethet ved anstrengelse
- tarmfobstruksjon, væskeansamling i buken, betennelse i tynn- eller tykktarmen, magen eller spiserør, smerter i nedre mageregion, ubehag i buken, halsbrann (oppstøt av mat fra magen), blod i avføringen
- gulsott (guldfarging av øyne)
- sår og blemmer i huden, hudreaksjonvid sollys, rødhet i håndflatene, hevelse eller smerte i ansiktet
- hevelse eller stivhet i leddene, bensmerte, muskelsvakhet eller stivhet
- væskeansamling i nyrene, økt vannlatingsfrekvens om natten, inkontinens, blod i urinen, økning av kreatininverdi i blodet (tegn på nedsatt nyrefunksjon)
- uvanlig blødning fra skjeden
- hevelse (ødem), frysninger eller stivhet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) inkluderer:

- angioødem (hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge eller hals, kløe og utslett)

Noen av disse bivirkningene er mer vanlig når kapecitabin brukes sammen med andre legemidler ved behandling av kreft. Andre bivirkninger sett i denne sammenheng er følgende:

Vanlige bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer) inkluderer:

- redusert mende natrium, magnesium eller kalsium i blodet, økt mengde blodsukker
- nervesmerter
- ringing eller summing i ørene (tinnitus), hørseltap
- årebetennelse
- hikke, forandring av stemmen
- smerte eller forandret/unormal følelse i munnen, smerte i kjeven
- svetting, nattesvette
- muskelkrampe
- vannlatingsproblemer, blod eller protein i urinen
- blåmerker eller reaksjoner på injeksjonsstedet (forårsaket av legemidler gitt med injeksjon på samme tid)

Sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 1000 personer) inkluderer:

- innsnevring eller blokkering av tårekanalen (stenose i tårekanalen), leversvikt
- betennelse som fører til dårlig funksjon eller forstoppelse i gallesekresjon (kolestatisk hepatitt)
- konkrete endringer i elektrokardiogram (QT-forlengelse)
- visse typer arytmi (inkludert ventrikkelflimmer, "torsades de pointes", og bradykardi)
- øyebetennelse som medfører smerte i øyet og mulige synsproblemer
- betennelse i huden som medfører rødskjellerte flekker på grunn av en sykdom i immunsystemet

Svært sjeldne bivirkninger (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 000 personer) inkluderer:

- alvorlig hudreaksjon, slik som utslett, sår dannelse og blemmedannelse som kan omfatte sår i munn, nese, kjønnsorganer, hender, føtter og øyne (røde og hovne øyne)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Capecitabine Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Capecitabine Teva

- Virkestoff er kapecitabin.
- Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg kapecitabin.
- Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter  
Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg kapecitabin.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: laktose, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjering: makrogol 400, hypromellose, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172)

### Hvordan Capecitabine Teva ser ut og innholdet i pakningen

#### Capecitabine Teva 150 mg filmdrasjerte tabletter

Vale, bikonvekse lys ferskenfargede filmdrasjerte tabletter med inskripsjon «C» på den ene siden og «150» på den andre.

Tablettene er tilgjengelige i blistere med 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakke inneholder 60 tabletter.

#### Capecitabine Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

Vale, bikonvekse lys ferskenfargede filmdrasjerte tabletter med inskripsjon «C» på den ene siden og «500» på den andre.

Tablettene er tilgjengelige i blistere med 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakke inneholder 120 tabletter.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **Tilvirker**

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Tsjekkia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Nederland

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z.o.o  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Polen

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

### **Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

### **Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.