

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur
Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur
Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7 mg af laktósa.

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af capecítabíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af laktósa.

Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru ljósferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, 11,4 mm að lengd og 5,3 mm að breidd, ígrafnar með '150' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru hvítar eða beinhvítar, ílangar, tvíkúptar töflur, 14,6 mm að lengd og 6,7 mm að breidd, ígrafnar með '300' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru ferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, 15,9 mm að lengd og 8,4 mm að breidd, ígrafnar með '500' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ecansya er notað:

- sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga eftir skurðaðgerð á III. stigs (C-stig Dukes) krabbameini í ristli (sjá kafla 5.1).
- sem meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum (sjá kafla 5.1).

- sem upphafsmeðferð á langt gengnu krabbameini í maga ásamt meðferð með platínusamböndum (sjá kafla 5.1).
- með dócetaxeli (sjá kafla 5.1) til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur ekki borið árangur. Fyrri meðferðir ættu að hafa innihaldið antracyklín.
- sem einlyfja meðferð til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum þegar taxön og antracyklín innihaldandi krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist eða frekari antracyklín meðferð er ekki ráðlögð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Capecítabín á eingöngu að gefast af sérfræðingum með reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja. Ráðlagt er að fylgjast vel með öllum sjúklingum meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur.

Ef sjúkdómurinn fer versnandi eða óbærilegra eitrunareinkenna verður vart skal hætta meðferðinni. Í töflu 1 má sjá útreikning á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1250 mg/m^2 byrjunarskammt af Ecansya og í töflu 2 sambærilegan útreikning fyrir 1.000 mg/m^2 byrjunarskammt.

Skammtar

Ráðlagðir skammtar (sjá kafla 5.1).

Einlyfja meðferð

Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein.

Ráðlagður upphafsskammtur capecítabíns sem einlyfja viðbótarmeðferð á krabbameini í ristli, til meðferðar á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum eða brjóstakrabbameini sem er staðbundið langt gengið með meinvörpum er 1250 mg/m^2 gefið tvisvar á dag (kvölds og morguns; samsvarar heildardagsskammti 2500 mg/m^2) í 14 daga og síðan skal taka 7 daga hvíld.

Viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með III. stigs krabbamein í ristli er ráðlögð í 6 mánuði í heild.

Samsett meðferð

Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og magakrabbamein

Þegar um samsetta meðferð er að ræða á að minnka ráðlagðan byrjunarskammt capecítabíns í $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$ þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, eða í 625 mg/m^2 tvisvar á dag þegar gefið er samfelt (sjá kafla 5.1). Ráðlagður byrjunarskammtur í samsettri meðferð með írinótekani er 800 mg/m^2 þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld ásamt 200 mg/m^2 af írinótekani á degi 1. Þegar bevacízumab er gefið í samsettri meðferð hefur það engin áhrif á byrjunarskammt capecítabíns. Lyfjaforgjöf til að viðhalda nægilegri vökvun og koma í veg fyrir uppköst samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cisplatín skal hafin áður en gjöf cisplatíns hefst hjá sjúklingum sem fá capecítabín og cisplatín í samsettri meðferð. Mælt er með lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir oxaliplatín, hjá sjúklingum sem fá capecítabín og oxaliplatín í samsettri meðferð.

Viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með III. stigs krabbamein í ristli er ráðlögð í 6 mánuði í heild.

Brjóstakrabbamein

Þegar capecítabín er notað með dócetaxeli við meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum er ráðlagður byrjunarskammtur þess 1250 mg/m^2 tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, ásamt dócetaxeli 75 mg/m^2 sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku t.d. dexametasóni samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dócetaxel skal hafin áður en gjöf dócetaxels hefst hjá sjúklingum sem fá capecítabín og dócetaxel gefið í samsettri meðferð.

Ecansya skammtaútreikningur

Tafla 1 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1250 mg/m² byrjunarskammt af capecitabíni

	Skammtur 1250 mg/m ² (tvisvar á dag)					
	Heill skammtur 1250 mg/m ²	Fjöldi 150 mg taflna, 300 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)			Minnkaður skammtur (75%) 950 mg/m ²	Minnkaður skammtur (50%) 625 mg/m ²
Líkams- yfirborð (m ²)	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Tafla 2 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1.000 mg/m² byrjunarskammt af capecitabíni

	Skammtur 1.000 mg/m ² (tvisvar á dag)					
	Heill skammtur 1000 mg/m ²	Fjöldi 150 mg taflna, 300 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)			Minnkaður skammtur (75%) 750 mg/m ²	Minnkaður skammtur (50%) 500 mg/m ²
Líkams- yfirborð (m ²)	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

Almennt

Við eituráhrifum af capecitabíni skal gefa meðferð við einkennum og/eða breyta skammtinum (gera hlé á meðferðinni eða minnka skammtinn). Þegar skammtur hefur einu sinni verið minnkaður skal ekki auka hann aftur síðar. Varðandi eituráhrif sem lækurinn sem sér um meðferðina telur ólíklegt að verði alvarleg eða lífshættuleg, t.d. hárlos, breytingar á bragðskyni, breytingar á nögglum, má halda meðferð áfram með sama skammti án þess að minnka hann eða stöðva meðferð. Láta á sjúklinga sem taka capecitabín vita um þörf á að stöðva meðferð tafarlaust ef eituráhrif verða miðlungi mikil eða alvarleg. Ekki skal bæta upp skammta af capecitabíni sem sleppt hefur verið vegna eituráhrifa. Mælt er með eftirfarandi breytingum á skömmtum, vegna eituráhrifa:

Tafla 3 Áform skammtalækkana fyrir capecitabín (3 vikna lota eða samfelld meðferð)

Eituráhrif gráða*	Breytingar á skömmtum í hverri meðferðarlotu	Breyting á skammti við næstu lotu/skammt (% af byrjunarskammti)
• Gráða 1	Óbreyttur skammtur	Óbreyttur skammtur
• Gráða 2		
-1. skipti	Stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1	100%
-2. skipti		75%
-3. skipti		50%
-4. skipti	Hættið meðferð alveg	Á ekki við
• Gráða 3		
-1. skipti	Stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1	75%
-2. skipti		50%
-3. skipti	Hættið meðferð alveg	Á ekki við
• Gráða 4		
-1. skipti	Hættið meðferð alveg <i>eða</i> Ef lækni telur þörf á áframhaldandi meðferð, á að stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0-1	50%
-2. skipti	Hættið meðferð alveg	Á ekki við

*Samkvæmt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (útgáfa 1) eða the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US national Cancer Institute, útgáfa 4.0. Varðandi handa-fótaheilkenni og gallrauðadreyra, sjá kafla 4.4.

Blóðmynd

Sjúklingar með daufkyrningafjölda $< 1,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjölda $< 100 \times 10^9/l$ í upphafi skulu ekki meðhöndlaðir með capecitabíni. Ef rannsóknarstofumat utan áætlunar í meðferðarlotu sýnir að daufkyrningafjöldi lækkar niður fyrir $1,0 \times 10^9/l$ eða að blóðflagnafjöldi fer niður fyrir $75 \times 10^9/l$, á að stöðva meðferð með capecitabíni.

Aðlögun skammta vegna eiturráhrifa þegar capecitabín er notað í 3 vikna lotum ásamt öðrum lyfjum

Aðlögun skammta vegna eiturráhrifa þegar capecitabín er notað í 3 vikna lotum ásamt öðrum lyfjum á að gera samkvæmt töflu 3 hér að framan fyrir capecitabín og samkvæmt viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hitt lyfið (hin lyfin).

Ef æskilegt er að fresta meðferð annaðhvort með capecitabíni eða hinu lyfinu (hinum lyfjunum) í upphafi meðferðarlotu, á að fresta gjöf allra lyfjanna þar til skilyrði eru uppfyllt fyrir að hefja aftur meðferð með öllum lyfjunum.

Vegna eiturráhrifa á meðan á meðferðarlotu stendur sem lækni sér um meðferðina álitur ekki vera tengd capecitabíni á að halda meðferð með capecitabíni áfram og aðlaga skammtinn af hinu lyfinu samkvæmt viðeigandi upplýsingum um lyfið.

Ef hætta þarf alveg meðferð með hinu lyfinu (lyfjunum) má hefja aftur meðferð með capecitabíni þegar skilyrði fyrir að hefja aftur meðferð með capecitabíni hafa verið uppfyllt.

Þetta á við um allar ábendingar og alla sjúklingahópa.

Aðlögun skammta vegna eitúráhrifa þegar capecítabín er notað samfellt ásamt öðrum lyfjum

Aðlögun skammta vegna eitúráhrifa þegar capecítabín er notað samfellt ásamt öðrum lyfjum á að gera samkvæmt töflu 3 hér að framan fyrir capecítabín og samkvæmt viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hitt lyfið (hin lyfin).

Aðlögun skammta fyrir ákveðna sjúklingahópa

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem ófullnægjandi upplýsingar um öryggi og virkni liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, eru engar ákveðnar breytingar á skömmtum ráðlagðar. Engar upplýsingar liggja fyrir um skerta lifrarstarfsemi af völdum skorpulifrar eða lifrabólgu.

Skert nýrnastarfsemi

Alvarlega skert nýrnastarfsemi er frábending fyrir notkun capecítabíns (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín. [Cockcroft og Gault] í upphafi). Tíðni aukaverkana af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) er aukin samanborið við heildarþýðið. Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í upphafi, er ráðlögð skammtalækkun niður í 75% fyrir byrjunarskammt af 1250 mg/m². Ekki er ráðlagt að minnka skammta fyrir byrjunarskammt 1.000 mg/m² hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga byrjunarskammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 51-80 ml/mín. í upphafi). Nákvæmt eftirlit og meðferðarstöðvun er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá aukaverkanir af 2, 3 eða 4 gráðu, meðan á meðferð stendur og skammta skal aðlaga samkvæmt ofangreindri töflu 3. Ef reiknuð kreatínín úthreinsun lækkar niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur, á að stöðva meðferð með Ecansya. Ráðleggingar um aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi eiga bæði við einlyfja meðferð og samsetta notkun (sjá einnig kaflann *Aldraðir* aftar).

Aldraðir

Þegar capecítabín er gefið eitt og sér þarf ekki að aðlaga byrjunarskammta. Aukaverkanir af gráðu 3 eða 4 sem stafa af meðferðinni, virtust þó vera algengari hjá sjúklingum ≥60 ára í samanburði við yngri sjúklinga.

Þegar capecítabín var notað ásamt öðrum lyfjum fundu aldraðir sjúklingar (≥65 ára) fyrir fleiri aukaverkunum af 3. og 4. gráðu, að meðtöldum þeim sem leiddu til meðferðarstöðvunar, samanborið við yngri sjúklinga. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sjúklingum ≥ 60 ára.

- *Samsett gjöf með dócetaxeli:* Hækkuð tíðni á meðferðartengdum aukaverkunum af gráðu 3 eða 4 og meðferðartengdum alvarlegum aukaverkunum sáust hjá sjúklingum 60 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Ráðlögð er lækkun á byrjunarskammti capecítabíns í 75% (950 mg/m² tvisvar á dag) fyrir sjúklinga sem eru 60 ára eða eldri. Verði ekki vart við eitúráhrif hjá sjúklingum ≥60 ára sem fá lækkaðan byrjunarskammt af capecítabíni gefnu með dócetaxeli í samsettri meðferð, má hækka skammtinn af capecítabíni varlega í 1250 mg/m² tvisvar á dag.

Börn

Notkun capecítabíns á ekki við hjá börnum við ábendingunum krabbameini í ristli, krabbameini í ristli og endaparmi, krabbameini í maga og krabbameini í brjóstum.

Lyfjagjöf

Gleypa á Ecansya töflur heilar með vatni innan 30 mínútna eftir máltíð.

Ekki má mylja eða kljúfa Encansya töflur.

4.3 Frábendingar

- Saga um alvarleg og óvænt ofnæmisviðbrögð við flúórópýrimídín meðferð,
- Ofnæmi fyrir capecítabíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða flúóróúracíli,
- Þekktur algjör skortur á díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4),

- Meðganga og brjóstgjöf,
- Sjúklingar með alvarlega hvítfrumnaþæði (leukopenia), daufkyrningaþæði (neutropenia) eða blóðflagnaþæði,
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi,
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín.),
- Nýleg eða samhliða meðferð með brívúðíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi milliverkanir),
- Ef fráþending er fyrir hendi fyrir einhverju lyfjanna í samsettri meðferð á ekki að nota það lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif sem takmarka skammta

Eituráhrif sem takmarka skammta eru niðurgangur, kviðverkir, ógleði, munnbólga og handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia). Flestar aukaverkanirnar ganga til baka og þarf ekki að hætta meðferð, jafnvel þótt sleppa þurfi nokkrum skömmtum af lyfinu eða minnka þá.

Niðurgangur. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang og vökva- og elektrólýtataþap skal bæta upp ef vessaþurrð kemur fram. Nota má hefðbundna meðferð við niðurgangi (t.d. með lóperamíði). Niðurgangur af NCIC CTC gráðu 2 er skilgreindur sem aukning á hægðalosun um 4 til 6 skipti á dag eða hægðalosun á nóttunni, niðurgangur af gráðu 3 er aukning á hægðalosun um 7 til 9 skipti á dag eða missir hægða ásamt frásogstruflunum. Niðurgangur af gráðu 4 er aukning á hægðalosun um ≥ 10 skipti á dag eða verulega blóðugur niðurgangur eða þörf fyrir næringu í æð. Minnka á skammta eftir því sem þörf krefur (sjá kafla 4.2).

Ofþornun. Koma skal í veg fyrir eða laga ofþornun strax í upphafi. Sjúklingar með lystarleysi, þróttleysi, ógleði, uppköst eða niðurgang geta ofþornað hratt. Ofþornun getur valdið bráðri nýrnabilun, einkum hjá sjúklingum sem fyrir eru með skerta nýrnastarfsemi eða þar sem capecítabín er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru. Bráð nýrnabilun af völdum ofþornunar getur hugsanlega verið banvæn. Ef ofþornun af gráðu 2 (eða meiri) á sér stað skal stöðva capecítabín meðferð strax og leiðrétta ofþornunina. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrr en vökvabúskapur sjúklings hefur verið leiðréttaður og náðst hefur stjórn á undirliggjandi ástæðum eða þær leiðréttaðar. Gera skal aðlaganir á skömmtum sem nauðsynlegar eru vegna aukaverkana, eins og þurfa þykir (sjá kafla 4.2).

Handa-fótaheilkenni. Handa-fótaheilkenni er einnig þekkt sem handa-fótahúðviðbrögð eða palmar-plantar erythrodysesthesia eða útlimahörundroði vegna krabbameinslyfjameðferðar. Handa-fótaheilkenni af gráðu 1 einkennist af dofa, tilfinningatruflun/skyntuflun, náladofa, sársaukalausri bólgu eða húðroða á höndum og/eða fótum og/eða óþægindum sem ekki hafa áhrif á dagleg störf sjúklingsins.

Handa-fótaheilkenni af gráðu 2 einkennist af sársaukafullum roða og bólgu á höndum og/eða fótum og/eða óþægindum sem hafa áhrif á dagleg störf sjúklingsins.

Handa-fótaheilkenni af gráðu 3 einkennist af vessandi flögnun, sármyndun, blöðrumyndun og slæmum verkjum í höndum og/eða fótum og/eða verulegum óþægindum sem valda því að sjúklingurinn er ekki fær um að stunda vinnu sína og er ófær um að sinna daglegum störfum. Langvarandi eða alvarlegt handa-fótaheilkenni (gráða 2 eða verra) getur leitt til þess að fingraför eyðist, sem getur gert erfitt fyrir við að bera kennsl á sjúklinga. Komi til handa-fótaheilkenna af gráðu 2 eða 3, skal hætta meðferð með capecítabíni þar til einkennin hverfa eða hafa minnkað niður í einkenni af gráðu 1. Eftir handa-fótaheilkenni af gráðu 3 skal gefa minni skammta af capecítabíni þegar meðferð er hafin á ný. Þegar capecítabín og císplatín eru notuð í samsettri meðferð er ekki mælt með notkun B6-vítamíns (pýrídoxíns) við einkennabundna meðferð eða auka forvarnarmeðferð á handa-fótaheilkenni vegna skýrslna sem birtar hafa verið um að slíkt geti dregið úr virkni císplatíns. Vísbendingar eru um að dexpantenól hafi fyrirbyggjandi verkun gegn handa-fótaheilkenni hjá sjúklingum sem fá meðferð með Ecansya.

Eituráhrif á hjarta. Greint hefur verið frá eituráhrifum á hjarta við meðferð með flúórópýrímidínunum, þar á meðal hjartaðrep, hjartaöng, hjartsláttartruflanir, hjartalost, skyndidauða og breytingar á hjartalínuriti (að meðtöldum örfaum tilfellum af QT lengingu). Þessar aukaverkanir kunna að vera algengari hjá sjúklingum með fyrri sögu um kransæðasjúkdóma. Greint hefur verið frá

hjartsláttartruflunum (að meðtöldum sleglatífi, torsade de pointes og hægum hjartslætti), hjartaöng, hjartadrepi, hjartabilun og hjartavöðvakvilla hjá sjúklingum sem fengu meðferð með capecitabíni. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan hjartasjúkdóm, hjartsláttartruflanir og hjartaöng (sjá kafla 4.8).

Blóðkalsíumlækkun eða óeðlileg blóðkalsíumhækkun. Greint hefur verið frá blóðkalsíumlækkun og óeðlilegri blóðkalsíumhækkun meðan á meðferð með capecitabíni stendur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með blóðkalsíumlækkun eða óeðlilega blóðkalsíumhækkun sem er til staðar þegar meðferð hefst (sjá kafla 4.8).

Miðtauga- eða úttaugakerfissjúkdómur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með miðtauga- eða úttaugakerfissjúkdóm t.d. meinvörp í heila eða taugakvilla (neuropathy) (sjá kafla 4.8).

Sykursýki eða truflanir á elektrólýtum. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sykursýki eða truflanir á elektrólýtum, þar sem meðferð með capecitabíni getur gert ástandið verra.

Segavörn með kúmarínafleiðu. Í rannsókn á milliverkunum með einum skammti af warfaríni var marktæk aukning á meðal AUC (+57%) S-warfaríns. Þessar niðurstöður benda til milliverkunar, sennilega vegna bælingar á cýtókróm P450 2C9 ísóensímkerfinu af völdum capecitabíns. Fylgjast ætti gaumgæfilega með blóðstorkusvörun (INR eða prótrombítíma) hjá sjúklingum sem fá samhliða capecitabín og segavarnarmeðferð með kúmarínafleiðu til inntöku og skammtur af segavarnarlyfi stilltur í samræmi við hana (sjá kafla 4.5).

Brívúðin. Ekki má gefa brívúðin samhliða capecitabíni. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik eftir milliverkun þessara lyfja. A.m.k. 4 vikur þurfa að líða frá lokum meðferðar með brívúðinni þar til meðferð með capecitabíni hefst. Hefja má meðferð með brívúðinni 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af capecitabíni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ef sjúklingum sem fá meðferð með capecitabíni er gefið brívúðin fyrir slysi á að grípa til fullnægjandi aðgerða til að draga úr eituráhrifum capecitabíns. Tafarlaus innlögn á sjúkrahús er ráðlögð. Grípa á til allra tiltækra aðgerða til að koma í veg fyrir altækar sýkingar og vöskvaskort.

Skert lifrarstarfsemi. Þar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um öryggi og verkun capecitabíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, skal fylgjast vel með áhrifum capecitabíns hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta lifrarstarfsemi, óháð því hvort um meinvörp í lifur er að ræða eða ekki. Stöðva skal gjöf capecitabíns ef meðferðartengd hækkun verður á bílírúbíni $>3,0$ x efrí viðmiðunarmörk eða á meðferðartengd hækkun á lifraramínótransferösum (ALT, AST) $>2,5$ x efrí viðmiðunarmörk. Halda má einlyfja meðferð með capecitabíni áfram þegar bílírúbín lækkar í $\leq 3,0$ x efrí viðmiðunarmörk eða lifraramínótransferasar lækka í $\leq 2,5$ x efrí viðmiðunarmörk.

Skert nýrnastarfsemi. Tíðni 3 eða 4 gráðu aukaverkana hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) eykst samanborið við heildarþýðið (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skortur á dihýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD).

Virgni DPD stýrir hraðanum á niðurbroti 5-flúoróúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD skort eru því í aukinni hættu á að fá eiturverkanir af völdum flúorópýrimídíns, t.d. munnbólgu, niðurgang, slímhimnubólgu, daufkyrningafæð og eiturverkanir á taugar.

Eiturverkanir tengdar DPD skorti koma venjulega fram meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur eða eftir skammtahækkun.

Algjör skortur á DPD

Algjör skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% einstaklinga af hvítum kynstofni). Sjúklingar með algjöran skort á DPD eru í mikilli hættu á að fá lífshættulegar eða banvænar eiturverkanir og þá má ekki meðhöndla með Ecansya (sjá kafla 4.3).

Skortur á DPD að hluta til

Áætlað er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni sé með DPD skort að hluta til. Sjúklingar með DPD skort að hluta til eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar eiturverkanir. Íhuga skal minni upphafsskammt til að draga úr þessum eiturverkunum. Líta ber á DPD skort sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar reglubundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Minnkun á upphafsskammti getur haft áhrif á verkun meðferðarinnar. Ef engar alvarlegar eiturverkanir koma í ljós má auka næstu skammta undir nákvæmu eftirliti.

Prófun á DPD skorti

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Ecansya er hafin, þrátt fyrir óvissu um bestu prófunaraðferðirnar fyrir meðferð. Taka skal tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

Arfgerðargreining DPD skorts

Hægt er að bera kennsl á sjúklinga með DPD skort með því að greina sjaldgæfar stökkbreytingar á DPYD geninu fyrir meðferð.

DPYD afbrigðin fjögur, c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta valdið algerum skorti eða skerðingu á virkni DPD ensímsins. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði geta einnig tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum.

Vitað er að tiltekna arfhreinar og samsettar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasætinu (t.d. samsetningar úr afbrigðunum fjórum þar sem a.m.k. önnur samsætan er c.1905+1G>A eða c.1679T>G) valda algjörum eða nánast algjörum skorti á virkni DPD ensímsins.

Sjúklingar með tiltekin arfblendin DPYD afbrigði (þar á meðal c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar eiturverkanir þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimídínum.

Tíðni arfblendnu c.1905+1G>A arfgerðarinnar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er í kringum 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6-6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Upplýsingar um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum kynstofnum en þeim hvíta eru takmarkaðar. Eins og er, þá er talið að DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast óþekkt hjá einstaklingum af afrískum (afrísk-amerískum) eða asískum uppruna.

Svipgerðargreining DPD skorts

Til að greina svipgerðareinkenni DPD skorts er ráðlegt að mæla gildi innræna DPD hvarfefnisins úrasíl í plasma áður en meðferð er hafin.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úrasíls til skilgreiningar á DPD skorti, að hluta til eða algjörum, skal líta á gildi úrasíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml sem vísbendingu um DPD skort að hluta til með aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrimídína. Líta skal á gildi úrasíls í blóði ≥ 150 ng/ml sem vísbendingu um algjöran DPD skort sem tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum af völdum flúorópýrimídína.

Fylgikvillar í augum. Fylgjast á vandlega með sjúklingum með tilliti til fylgikvillar í augum, svo sem glærubólgu og hornhimnusjúkdóma, einkum ef þeir hafa sögu um augnkvillar. Hefja á meðferð við augnkvillum eftir því sem er klínískt viðeigandi.

Alvarleg húðviðbrögð. Ecansya getur valdið alvarlegum húðviðbrögðum svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis). Hætta á notkun Ecansya fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg húðviðbrögð meðan á meðferð stendur.

Þar sem þetta lyf inniheldur laktósa sem hjálparefni ættu sjúklingar með sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa ekki að nota þetta lyf.

Ekki má mylja eða kljúfa Encansya töflur. Ef sjúklingur eða umönnunaraðili kemst í snertingu við muldar eða klofnar Encansya töflur geta komið fram aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Milliverkanir við önnur lyf

Brívúðin: Lýst hefur verið klínískt marktækri milliverkun milli brívúðins og flúorópýrimídína (t.d. capecítabín, 5-flúoróúracíl, tegafur), vegna hömlunar brívúðins á virkni díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa. Þessi milliverkun, sem leiðir til aukinna eituráhrifa flúorópýrimídína, getur leitt til dauða. Því má ekki gefa brívúðin samhliða capecítabíni (sjá kafla 4.3 og 4.4). A.m.k 4 vikur verða að líða frá lokum meðferðar með brívúðinni þar til meðferð með capecítabíni er hafin. Hefja má meðferð með brívúðinni 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af capecítabíni.

Hvarfefni fyrir cýtókróm P-450 2C9: Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum milli capecítabíns og annarra hvarfefna CYP2C9, nema warfaríns. Gæta á varúðar ef capecítabín er gefið samtímis hvarfefnum fyrir 2C9 (t.d. fenýtóíni). Sjá einnig upplýsingar hér að neðan um milliverkanir við segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður og kafla 4.4.

Segavörn með kúmarínafleiðu: Breytingar á storkuprófum og/eða blæðingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu capecítabín samhliða segavarnarlyfjum af kúmaríngerð, s.s. warfarín og fenprókúmon. Þessar milliverkanir sáust allt frá nokkrum dögum upp í allt að nokkrum mánuðum eftir upphaf capecítabín meðferðar og í fáeinum tilvikum allt að einum mánuði eftir að hætt var að taka capecítabín. Í klínískri milliverkana rannsókn á lyfjahvörfum, eftir stakan 20 mg skammt af warfaríni, jók capecítabín meðferð AUC S-warfaríns um 57% með 91% aukningu á INR gildum. Þar sem engin áhrif voru á umbrot R-warfaríns, benda þessar niðurstöður til þess að capecítabín dragi úr myndun ísóensíms 2C9, en hafi engin áhrif á ísóensímín 1A2 og 3A4. Sjúklingar sem nota segavarnarlyf af kúmaríngerð samhliða capecítabíni, eiga að vera undir reglulegu eftirliti, m.t.t. breyttra storkumælistærða (PT eða INR) og aðlaga skal skammt segavarnarlyfsins samkvæmt því.

Fenýtóín: Greint hefur verið frá aukinni þétni fenýtóíns í plasma við samhliða meðferð capecítabíns með fenýtóíni, sem í einu tilviki leiddi til eitrunareinkenna af völdum fenýtóíns. Reglulega skal fylgjast með hvort þétni fenýtóíns hækki í plasma hjá sjúklingum sem taka fenýtóín samhliða capecítabíni.

Fólínsýra/fólísýra: Samsett rannsókn með capecítabíni og fólínsýru gaf til kynna að fólínsýra hefði ekki umtalsverð áhrif á lyfjahvörf capecítabíns og umbrotsefni þess. Hins vegar hefur fólínsýra áhrif á lyfhrif capecítabíns og getur fólínsýra aukið eituráhrif lyfsins: hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér notað í meðferð með hléum er 3000 mg/m² á dag, en aðeins 2000 mg/m² á dag þegar capecítabín er notað samhliða fólínsýru (30 mg til inntöku tvisvar á dag). Aukin eituráhrif geta skipt máli þegar skipt er úr meðferð með 5-FU/LV í meðferð sem inniheldur capecítabín. Þetta getur einnig skipt máli við uppbótarmeðferð með fólísýru við fólatskorti, vegna skyldleika milli fólínsýru og fólísýru.

Sýrubindandi lyf: Könnuð voru áhrif sýrubindandi lyfs sem innihélt álhýdroxíð og magnesíumhýdroxíð á lyfjahvörf capecítabíns. Fram kom lítills háttar hækkun á plasmabétni capecítabíns og einu af umbrotsefninu (5'-DFCR), en það mældust engin áhrif á aðalumbrotsefnin þrjú (5'-DFUR, 5-FU og FBAL).

Allópúrinól: Milliverkanir milli 5-FU og allópúrinóls hafa sést; með mögulegri lækkun á virkni 5-FU. Forðast skal samhliða notkun allópúrinóls með capecítabíni.

Interferón alfa: Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni var 2000 mg/m² á dag þegar það er gefið með interferóni alfa-2a (3 millj. a.e./m² á dag) samanborið við 3000 mg/m² á dag þegar capecítabín var notað eitt sér.

Geislameðferð: Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér þegar notuð er skammtaáætlun með hléum er 3000 mg/m² á dag, en þegar capecítabín er notað ásamt geislameðferð við krabbameini í endaparmi er hámarksskammtur sem þolist af capecítabíni 2000 mg/m² á dag með því að nota annaðhvort samfellda meðferð eða daglega gjöf frá mánudegi til föstudags meðan á 6 vikna geislameðferð stendur.

Oxalíplatín: Ekki kom fram klínískt marktækur munur á áhrifum capecítabíns eða umbrotsefna þess, óbundinni platínu eða platínu í heild þegar capecítabín var gefið ásamt oxalíplatíni eða ásamt oxalíplatíni og bevacízúmabi.

Bevacízúmab: Ekki komu fram klínískt marktæk áhrif bevacízúmabs á lyfjahvarfabreytur capecítabíns eða umbrotsefna þess þegar oxalíplatín var til staðar.

Milliverkanir við fæðu

Í öllum klínískum rannsóknum var sjúklingum bent á að taka capecítabín ekki síðar en 30 mínútum eftir máltíð. Þar sem núverandi upplýsingar um öryggi og virkni lyfsins byggjast á inntöku með fæðu, er ráðlagt að taka capecítabín með máltíð. Gjöf lyfsins með mat dregur úr frásogshraða capecítabíns (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun meðan á meðferð með capecítabíni stendur. Gera skal sjúklingi grein fyrir mögulegri hættu fyrir fósttrið ef þungun verður eftir að meðferð er hafin með capecítabíni. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af capecítabíni.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á eituráhrifum á erfðaeftni þurfa karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af capecítabíni.

Meðganga

Engar rannsóknir hafi verið gerðar á notkun capecítabíns hjá þunguðum konum, þó skal líta svo á að capecítabín geti valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Í rannsóknum á eitrunaráhrifum á æxlu dýra, olli gjöf capecítabíns fósturvísisdauða og fósturskemmdum. Þessa má vænta þegar um afleiður flúórópýrímídins er að ræða. Þungun er frábending fyrir notkun capecítabíns.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar eru fyrir hendi um hvort capecítabín skilst út í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif capecítabíns á myndun brjóstamjólkur eða hvort það er að finna í brjóstamjólk. Í mjólkandi músum fannst tiltölulega mikið magn af capecítabíni og umbrotsefnum þess í mjólk. Þar sem ekki er vitað hvort lyfið getur verið skaðlegt fyrir börn sem höfð eru á brjósti skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með capecítabíni stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammt af lyfinu.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Ecansya á frjósemi. Konur á barneignaraldri og karlar tóku aðeins þátt í lykilrannsóknum á Ecansya ef þau samþykktu að nota fullnægjandi getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á rannsókninni stóð og í ásættanlegan tíma eftir að henni lauk.

Í dýrarrannsóknum komu fram áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ecansya hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Capecítabín getur valdið svima, þreytu og ógleði.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Heildarmynd af öryggi capecítabíns er byggð á upplýsingum frá yfir 3000 sjúklingum á einlyfja meðferð með capecítabíni eða capecítabíni ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Öryggi einlyfja meðferðar með capecítabíni við brjóstakrabbameini með meinvörpum, við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og sem viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli er sambærilegt. Sjá kafla 5.1 varðandi lýsingu á helstu rannsóknum, að meðtöldum rannsóknargerðum og helstu niðurstöðum um virkni.

Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar og/eða aukaverkanir sem skipta læknisfræðilega miklu máli voru meltingarfærtruflanir (einkum niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkur og munnbólga), handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia), þreyta, þröttleysi, lystarleysi, eituráhrif á hjarta, aukin truflun á starfsemi nýrna hjá þeim sem eru með vanstarfsemi nýrna og segamyndun/segarek.

Listi yfir aukaverkanir, settar upp í töflu

Aukaverkanir sem rannsóknarlæknir telur hugsanlega, líklega eða örlítið tengda capecítabíni lyfjagjöf eru taldar upp í töflu 4 fyrir capecítabín sem einlyfja meðferð og í töflu 5 fyrir capecítabín gefið með mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Capecítabín einlyfja meðferð:

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast capecítabíni sem einlyfja meðferð og byggjast á öryggisupplýsingum úr samantektargreiningu á þremur stórum klínískum rannsóknum með yfir 1900 sjúklingum (rannsóknir M66001, SO14695 og SO14796). Aukaverkanirnar hafa verið færðar í viðeigandi tíðniflokk samkvæmt heildartíðni úr samantektargreiningunni.

Tafla 4 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum á einlyfja meðferð með capecítabíni

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Herpes veirusýking, Nefkoksbólga, Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Graftarsótt, Þvagfærasýking, Húðbeðsbólga (cellulitis), Kokbólga, Hvítsveppasýking í munni, Inflúensa, Maga- og garnabólga, Sveppasýking, Sýking, Tannigerð	
<i>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</i>	-	-	Fítuvefsæxli	
<i>Blóð og eitlar</i>	-	Daufkyrningafæð, Blóðleysi	Daufkyrningafæð með hita, Blóðfrumnafæð, Kyrningafæð, Blóðflagnafæð, Hvítkornafæð, Rauðalosblóðleysi, Hækkað INR (International Normalised Ratio)/lengdur prótrombintími	
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	-	Ofnæmi	Ofnæmisbjúgur (sjaldgæft)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Lystarleysi	Vessaþurrð, Þyngdartap	Sykursýki, Kalíumskortur í blóði, Lystartruflun, Vannæring, Hækkun á þríglýseríðum í blóði	
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefnleysi, Þunglyndi	Ringlun, Ofsahræðsla, Depurð, Minnkuð kynhvöt	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Taugakerfi</i>	-	Höfuðverkur, Svefnhöfgi, Sundl, Náladofi, Bragðskynstruflun	Málstol, Minnisleysi, Óregluhreyfing, Aðsvif, Jafnvægistruflanir, Snertiskynstruflanir Útlægur taugakvilli	Eitrunarhvíttvefshelikvilli (toxic leukoencephalopathy) (kemur örsjaldan fyrir)
<i>Augu</i>	-	Aukin táramyndun, Tárubólga, Augneriting	Minnkuð sjónskerpa, Tvisýni	Þrængsli í táragöngum (mjög sjaldgæf), hornhimnusjúkdómar (mjög sjaldgæfir), glærubólga (mjög sjaldgæf), dílótt glærubólga (mjög sjaldgæf)
<i>Eyru og vöndarhús</i>	-	-	Svimi, Eymnaverkur	
<i>Hjarta</i>	-	-	Óstöðug öng, Hjartaöng, Blóðþurrð/drep í hjartavöðva, Gáttatif, Hjartsláttaróregla, Hraðsláttur, Gúlshraðsláttur, Hjartsláttarónot	Sleglatif (mjög sjaldgæf), QT lenging (mjög sjaldgæf), Torsade de points (mjög sjaldgæf), hægsláttur (mjög sjaldgæf), æðakrampi (mjög sjaldgæf)
<i>Æðar</i>	-	Segabláæðarbólga	Segamyndun í djúpláæðum, Háþrýstingur, Depilblæðingar, Lágþrýstingur, Hitasteypur, Útlimakuldi	
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	-	Mæði, Blóðnasir, Hósti, Nefrennsli	Segarek í lungum, Loftbrjóst, Blóðspýtingur, Astmi, Mæði við áreynslu	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur, Uppköst, Ógleði, Munnbólga, Kviðverkir	Blæðing í meltingarvegi, Hægðatregða, Verkir í efri hluta kviðar, Meltingartruflanir, Uppþemba, Munnhurrkur	Þarmastífla, Skinuholsvökvi, Garnabólga, Magabólga, Kyngingartregða, Verkir í neðri hluta kviðar, Vélindabólga, Óþægindi í kviðarholi, Vélindabakflæði, Ristilbólga, Blóð í hægðum	
<i>Lifur og gall</i>	-	Gallrauðadreyri, Óeðlileg lifrarpróf	Gula	Lifrabilun (mjög sjaldgæf), gallteppulifrabólga (mjög sjaldgæf)
<i>Húð og undirhúð</i>	Handa- og fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodyseaes-thesia syndrome)**	Útbrot, Hárlos, Hörundsroði, Húðþurrkur, Kláði, Dökkir blettir á húð (hyperpigmentation), Dröfnuútbrot (rash macular), Húðflögnun, Húðbólga, Litarútfellingarkvillar (pigmentation disorder), Naglakvillar	Blöðrur, Húðsár, Útbrot, Ofsakláði, Ljósnaemisviðbrögð, Hörundsroði í lófa, Bólga í andliti, Purpuri Ofurnæmi húðar eftir geislameðferð (radiation recall syndrome)	Húðhelluroði (Cutaneous lupus erythematosus) (mjög sjaldgæf), alvarleg húðviðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) (kemur örsjaldan fyrir) (sjá kafla 4.4).
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	-	Verkir í útlimum, Bakverkur, Liðverkir	Liðbólga, Beinverkur, Andlitsverkur, Stírðleiki í stoðkerfi, Vöðvaslappleiki	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	-	-	Vatnsnýra, Þvaglos, Blóð í þvagi, Næturbvaglát, Hækkað kreatínín í blóði	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	-	-	Blæðingar frá leggöngum	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta, Þröttleysi	Hiti, Útlímabjúgur, Vanlíðan, Verkur fyrir brjósti	Bjúgur, Kuldahrollur, Inflúensulík veikindi, Hrollur, Hækkaður líkamshiti	

** Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins getur langvarandi eða alvarlegt handa-fótaheilkenni leitt til þess að fingraför eyðist (sjá kafla 4.4)

Capecítabín í samsettri meðferð

Í töflu 5 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun capecítabíns ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum og byggjast á öryggisupplýsingum frá yfir 3000 sjúklingum. Aukaverkanir eru færðar í viðeigandi tíðniflokk (mjög algengar eða algengar) samkvæmt hæstu tíðni sem sást í einhverri af stóru klínísku rannsóknunum og er aðeins bætt við ef þær sást **til viðbótar** við þær sem sást í einlyfja meðferð með capecítabíni eða **voru flokkaðar með hærri tíðni** en í einlyfja meðferð með capecítabíni (sjá töflu 4). Sjaldgæfar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecítabín í samsettri meðferð eru í samræmi við aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecítabín í einlyfja meðferð eða fyrir hitt lyfið í einlyfja meðferð (í gögnum og/eða viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs).

Sumar af aukaverkununum eru algengar aukaverkanir hins lyfsins í samsettu meðferðinni (t.d. útlægur skyntaugakvilli með dócetaxeli og oxalíplatíni, háþrýstingur með bevacízumabi); samt sem áður er ekki hægt að útiloka versnun á einkennum með capecítabíni.

Tafla 5 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu capecítabín í samsettri meðferð **til viðbótar** við þær sem sást í einlyfja meðferð með capecítabíni eða **voru flokkaðar með hærri tíðni** en í einlyfja meðferð með capecítabíni

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Ristill (<i>herpes zoster</i>), Þvagfærasýking, Hvítsveppasýking í munn, Sýking í efri hluta öndunarveg, Nefslímubólga, Inflúensa, *Sýking, Áblástur	
<i>Blóð og eitlar</i>	+Daufkyrningafæð, +Hvítkornafæð, +Blóðleysi, + Hiti með daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð	Beinmergsbæling, +Daufkyrningafæð með hita	
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	Ofnæmi	

Liffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun, Blóðnatríumlækkun, Lækkað magnesíum í blóði, Lækkað kalsíum í blóði, Lækkaður blóðsykur	
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefntruflanir, Kvíði	
<i>Taugakerfi</i>	Náladofi, Tilfinningarglöp, Útlægur taugakvilli, Útlægur skyntaugakvilli, Bragðtruflun, Höfuðverkur	Taugaskemmdir, Skjálfti, Taugahvot, Ofnæmisviðbrögð, Skert snertiskyn	
<i>Augu</i>	Aukin táramyndun	Sjóntruflanir, Augnþurrkur, Augnverkur, Skert sjón, Þokusjón	
<i>Eyru og völundarhús</i>	-	Suð fyrir eyrum, Heyrnarskerðing	
<i>Hjarta</i>	-	Gáttatitringur, Blóðþurrð í hjarta/hjartadrep	
<i>Æðar</i>	Fótabjúgur, Háþrýstingur, ⁺ Blóðreksstífla og segamyndun	Roði, Lágþrýstingur, Lífshættuleg blóðþrýstingshækkun, Hitakóf, Bláæðabólga	
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Særindi í hálsi, Skert tilfinning í koki	Hiksti, verkur í barkakýli, Raddtruflun	
<i>Meltingarfæri</i>	Hægðateppa, Meltingartruflanir	Blæðing í efri hluta meltingarvegar, Munnsár, Magabólga, Óþægindi í kvið, Vélindabakflæði, Verkur í munnholi, Kyngingartregða, Blæðing úr endaparmi, Verkir í neðri hluta kviðar, Tilfinningartruflun í munni, Náladofi í munni, Skert snertiskyn í munni, Óþægindi í kviðarholi	
<i>Lifur og gall</i>	-	Frávik frá lifrarstarfsemi	
<i>Húð og undirhúð</i>	Skalli, Naglakvilli	Aukin svitamyndun, Útbrot með roða, Ofsakláði, Nætursviti	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Vöðvaþrautir, Liðverkir, Verkir í útlimum	Kjálkaverkir, Vöðvakippir, Kjálkastjarfi, Vöðvaslappleiki	
<i>Nýru og þvafæri</i>		Blóð í þvagi, Prótein í þvagi, Minnkuð nýrnaúthreinsun kreatíníns, Þvaglátstregða	Bráð nýrnabilun af völdum ofþornunar (mjög sjaldgæf)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Hiti, Slappleiki, ⁺ Svefnhöfgi, Hitaóþol	Slímhúðarbólga, Verkir í útlimum, Verkir, Kuldahrollur, Brjóstverkur, Inflúensulík einkenni, ⁺ Hiti, Innrennslistengd viðbrögð, Viðbrögð á stungustað, Verkur á innrennslistastað, Verkur á stungustað	
<i>Áverkar og eitranir</i>	-	Mar	

+Fyrir hvern þessara þátta var mat á tíðni byggt á aukaverkunum af öllum gráðum. Fyrir þætti sem eru merktir “+” var mat á tíðni byggt á 3.-4. gráðu aukaverkunum. Aukaverkanir eru færðar inn samkvæmt hæstu tíðni sem sást í stóru klínisku rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Handa-fótaheilkenni (HFS) (sjá kafla 4.4)

Fyrir capecitabín skammta 1.250 mg/m² tvisvar á dag, á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðni handa-fótaheilkennis af öllum gráðum 53% til 60% í klínískum rannsóknum á capecitabín einlyfja meðferð (innifaldar eru rannsóknir á viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli, meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og meðferð á brjóstakrabbameini) og 63% tíðni sást í capecitabín /doxetel arminum í meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrir capecitabín skammta 1.000 mg/m² tvisvar á dag á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðnin 22% til 30% af öllum gráðum af handa-fótaheilkenni í samsettri capecitabín meðferð.

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecitabín einlyfja meðferð eða capecitabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að handa-fótaheilkenni af öllum gráðum kom fram hjá 2066 (43%) sjúklinga eftir miðgildistímann 239 [95% öryggisbil 201, 288] daga, eftir að lyfjameðferð með capecitabíni hófst. Þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman voru eftirfarandi breytur tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á að þróa með sér handa-fótaheilkenni: aukinn upphafsskammtur capecitabíns (grömm), minnkandi uppsafnaður capecitabín skammtur (0,1*kg), aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum, aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum), kvenkyn og gott upphafsástand sky. ECOG kvarða (0 á móti ≥1).

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

Capecítabín getur valdið niðurgangi sem hefur komið fram hjá allt að 50% sjúklinga.

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman að eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á fá niðurgang: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum) og kvenkyn. Eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við minni hættu á niðurgangi: aukinn uppsafnaður capecítabín skammtur (0,1*kg) og aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum.

Eituráhrif á hjarta (sjá kafla 4.4)

Til viðbótar við þær aukaverkanir sem taldar eru upp í töflum 4 og 5, hafa eftirfarandi aukaverkanir með tíðni undir 0,1% verið tengdar notkun einlyfja meðferðar með capecítabíni, byggt á öryggisupplýsingum úr samantektargreiningu á 7 klínískum rannsóknum með 949 sjúklingum (2 fasa III og 5 fasa II klínískar rannsóknir á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og brjóstakrabbamein með meinvörpum): hjartavöðvakvilli, hjartabilun, skyndilegur dauði og aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles).

Heilakvilli

Til viðbótar við þær aukaverkanir sem taldar eru upp í töflum 4 og 5 og byggjast á sömu samantektargreiningu öryggisupplýsinga úr 7 klínískum rannsóknum, hefur heilakvilli einnig verið tengdur notkun einlyfja meðferðar með capecítabíni með tíðni undir 0,1%.

Útsetning fyrir muldum eða klofnum capecítabín töflum

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir eftir útsetningu fyrir muldum eða klofnum capecítabín töflum: erting í augum, þroti í augum, útbrot á húð, höfuðverkur, náladofi, niðurgangur, ógleði, erting í maga og uppköst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (sjá kafla 4.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga ≥ 60 ára að aldri sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í einlyfja meðferð og greining á sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með samsettri meðferð capecítabíns og dócetaxels sýndi aukningu á tíðni meðferðartengdra aukaverkana af gráðu 3 og 4 og meðferðartengdra alvarlegra aukaverkana samanborið við sjúklinga < 60 ára aldri. Hjá sjúklingum ≥ 60 ára sem fengu capecítabín ásamt dócetaxeli varð oftast að stöðva meðferð vegna aukaverkana fyrir en hjá sjúklingum < 60 ára.

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að með auknum aldri (í 10 ára tímabilum) voru tölfræðilega marktæk tengsl milli aukinnar hættu á að fá handa-fótaheilkenni og niðurgang og minni hætta á dauðkyrningafæð.

Kyn

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að tölfræðilega marktæk tengsl voru hjá konum á aukinni hættu á handa-fótaheilkenni og niðurgangi og minni hættu á dauðkyrningafæð.

Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í einlyfja meðferð (krabbamein í ristli og endaparmi) með skerta nýrnastarfsemi í upphafi sýndi aukningu á tíðni meðferðartengdra aukaverkana af 3 og 4 gráðu samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (36% sjúklinga án skertrar nýrnastarfsemi $n=268$ samanborið við 41% með vægt skerta nýrnastarfsemi $n=257$ og 54% með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi $n=59$) (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi þurfti bæði að minnka lyfjaskammt hraðar (44%) samanborið

við sjúklinga með enga skerðingu (33%) eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi (32%) og hætta meðferð fyrir (21% hætta meðferð meðan á fyrstu tveimur meðferðarlotum stóð) miðað við 5% hjá sjúklingum með enga skerðingu á nýrnastarfsemi og 8% hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Aukaverkanir vegna bráðrar ofskömmtunar eru meðal annars ógleði, uppköst, niðurgangur, slímbólga, erting og blæðing í meltingarvegi og beinmergsbæling.

Meðferð

Meðferð vegna ofskömmtunar byggist á viðeigandi læknisfræðilegum aðferðum og stuðningslyfjameðferð með því markmiði að leiðrétta þau klínísku einkenni sem upp koma og koma í veg fyrir mögulega aukakvilla af þeirra völdum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, ATC-flokkur: L01BC06

Capecítabín er ekki frumuhemjandi flúórópýrímidín karbamatafleiða til inntöku. Það er forlyf án frumuhemjandi eiginleika, sem umbreytist í frumuhemjandi lyfið 5-flúórouracíl (5-FU). Capecítabín verður virkt í gegnum mörg ensímsskref (sjá kafla 5.2). Ensímið sem tekur þátt í síðustu umbreytingunni í 5-FU er týmídín fosfórýlasi (ThyPase) sem finnst í æxlisvefjum, en einnig í heilbrigðum vef, þó yfirleitt í minna magni. Í ósamgena græðlinga krabbameinislíkönnum hjá mönnum sýndi capecítabín samverkandi áhrif gefið með dócetaxeli, sem getur tengst uppskipulagningu týmídíns fosfórýlasi af völdum dócetaxels.

Gögn benda til þess að umbrot 5-FU eftir anabólískum ferli blokki metýleringu deoxýúridýlsýru yfir í týmídýlsýru og trufla þannig myndun deoxýríbókjarnsýru (DNA). Innsetning 5-FU kemur einnig í veg fyrir myndun RNA og próteina. Þar sem DNA og RNA eru nauðsynlegar frumuskiptingu og vexti, geta áhrif 5-FU valdið týmídín skorti sem veldur röskun í vexti og frumudauða. Áhrifin af skorti á DNA og RNA eru mest á þær frumur sem skipta sér hratt og umbreyta 5-FU hratt.

Krabbamein í ristli og krabbamein í ristli og endaþarmi

Einlyfja meðferð með capecítabíni sem stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecítabíns sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (XACT rannsóknin; M66001). Í þessari rannsókn var 1987 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku og gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur) eða 5-FU og leukóvorín (Mayo Clinic meðferðaráform: 20 mg/m² af leukóvoríni í bláæð og síðan 425 mg/m² hleðsluskammt í bláæð af 5-FU á 1. til 5. degi á 28 daga fresti í 24 vikur). Capecítabín var a.m.k. jafngilt 5-FU/LV í bláæð hvað varðar lifun án sjúkdóms hjá þýði sem fékk meðferð (áhættuhlutfall 0,92; 95% öryggisbil 0,80-1,06). Í alveg slembuðu þýði sýndu mismunarpróf á capecítabíni á móti 5-FU/LV hvað varðar sjúkdómslausa lifun og heildarlifun áhættuhlutföllin 0,88 (95% öryggisbil 0,77 – 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95% öryggisbil 0,74 - 1,01; p = 0,060), fyrir hvora meðferð um sig. Miðgildiseftirfylgni þegar greiningin var gerð var

6,9 ár. Í fyrirfram skipulagðri fjölbreytu Cox greiningu, var sýnt fram á yfirburði capecitabíns samanborið við hleðsluskammt af 5-FU/LV. Eftirfarandi þættir voru fyrirfram ákveðnir fyrir líkanið í tölfraðilegri greiningaráætlun: Aldur, tími frá skurðaðgerð til slembiröðunar, kyn, CEA gildi við grunnlínu, eitlar við grunnlínu og land. Í alveg slembuðu þýðinu var sýnt fram á yfirburði capecitabíns samanborið við 5-FU/LV hvað varðar lifun án sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,849; 95% öryggisbil 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), sem og heildarlifun (áhættuhlutfall 0,828; 95% öryggisbil 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Samsett meðferð sem stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxalíplatíni (XELOX) sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (NO16968 rannsóknin). Í þessari rannsókn var 944 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur (1000 mg/m^2 tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku) í samsetningu með oxalíplatíni (130 mg/m^2 í æð á 2 klst. á 1. degi á 3 vikna fresti); 942 sjúklingum var slembiraðað á hleðsluskammt af 5-FU og leukóvoríni. Í frumgreiningu niðurstaðna með tilliti til lifunar án sjúkdóms hjá þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla (ITT population), var sýnt fram á að meðferð með XELOX væri marktækt betri en meðferð með 5-FU/LV (áhættuhlutfall=0,80; 95% öryggisbil=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). Hlutfall lifunar án sjúkdóms eftir 3 ár var 71% fyrir XELOX borið saman við 67% fyrir 5-FU/LV. Greining niðurstaðna fyrir aukaendapunktinn með tilliti til lifunar án endurkomu sjúkdóms styður þessar niðurstöður með áhættuhlutfall = 0,78 (95% öryggisbil=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) fyrir XELOX borið saman við 5-FU/LV. XELOX sýndi tilhneigingu til bættrar heildarlifunar með áhættuhlutfall = 0,87 (95% öryggisbil=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), sem þýðir 13% minnkun á dánarlíkum. Hlutfall heildarlifunar eftir 5 ár var 78% fyrir XELOX borið saman við 74% fyrir 5-FU/LV. Miðgildiseftirfylgni fyrir greiningu á virkni var 59 mánuðir fyrir heildarlifun og 57 mánuðir fyrir lifun án sjúkdóms. Hlutfall þátttakenda úr þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla sem hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana var hærra í XELOX-hópnum (21%) en í 5-FU/LV-hópnum (9%).

Einlyfja meðferð með capecitabíni við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr tveimur eins uppsettum, fjölsetra, slembuðum, samanburðar III. stigs klínískum rannsóknnum (SO14695; SO14796), styðja notkun capecitabíns sem fyrstu lyfjameðferð til meðferðar á krabbameini í endaparmi og ristli sem er með meinvörpum. Í þessum rannsóknnum voru 603 sjúklingum slembiraðað á meðferðir með capecitabíni (1250 mg/m^2 tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með einnar viku hléi og gefið sem 3 vikna meðferðarlotur). 604 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU og leukóvoríni (Mayo meðferðaráform: 20 mg/m^2 leukóvorín í æð fylgt eftir með 425 mg/m^2 bólus í æð af 5-FU á 1. og 5. degi á 28 daga fresti). Heildarmarkmiða svörunarhraðinn sem stefnt var að í slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 25,7% (capecitabín) miðað við 16,7% (Mayo meðferðaráform); $p < 0,0002$. Meðaltalstími að versnun var 140 dagar (capecitabín) miðað við 144 dagar (Mayo meðferðaráform). Meðallifun var 392 dagar (capecitabín) miðað við 391 dagar (Mayo meðferðaráform). Eins og er eru engin tiltæk samanburðargögn til um meðferð með capecitabíni einu sér við krabbameini í ristli og endaparmi miðað við notkun á samsettri meðferð sem fyrstu meðferð.

Samsett meðferð sem upphafsmeðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (NO16966) styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxalíplatíni eða oxalíplatíni og bevacízumabi sem upphafsmeðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum. Rannsóknin var tvískipt: Í fyrri hluta voru 2 hópar, en þar var 634 sjúklingum slembiraðað í tvo mismunandi hópa eftir meðferð, annaðhvort með XELOX eða FOLFOX-4; seinni hluti skiptist í 2x2 þætti þar sem 1401 sjúklingi var slembiraðað í fjóra mismunandi hópa eftir meðferð, með XELOX og lyfleysu, FOLFOX-4 og lyfleysu, XELOX og bevacízumabi og FOLFOX-4 og bevacízumabi. Sjá meðferðaráætlun í töflu 6.

Tafla 6 Meðferðaráætlanir í rannsókn NO16966 (mCRC)

	Meðferð	Upphafsskammtur	Áætlun
FOLFOX-4 eða FOLFOX-4 + bevacízúmab	Oxalíplátín	85 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplátín á 1. degi á 2 vikna fresti Leukóvorín á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti
	Leukóvorín	200 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	5-Flúoróúracíl í bláæð
	5-Flúoróúracíl	400 mg/m ² í bláæð hleðsluskammtur, og síðan 600 mg/ m ² í bláæð á 22 klst.	hleðsluskammtur/innrennsli, hvort á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti
	Lyfleysa eða bevacízúmab	5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi á undan FOLFOX-4 á 2 vikna fresti
XELOX eða XELOX+ bevacízúmab	Oxalíplátín	130 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplátín á 1. degi á 3 vikna fresti
	Capecítabín	1.000 mg/m ² til inntöku tvisvar á dag	Capecítabín til inntöku tvisvar á dag í 2 vikur (og síðan 1 viku meðferðarhlé)
	Lyfleysa eða bevacízúmab	7,5 mg/kg í bláæð á 30- 90 mín.	Á 1. degi á undan XELOX á 3 vikna fresti
5-flúoróúracíl: hleðsluskammtur í bláæð strax á eftir leukóvoríni.			

Sýnt var fram á að hópnum sem fengu XELOX vegnaði ekki verr en þeim sem fengu FOLFOX-4 í heildarsamanburði hvað varðaði lifun án versunar sjúkdóms í heild hjá sjúklingahópnum sem var kjörgengur í rannsóknina og hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla (ITT) (sjá töflu 7). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 7). Samanburður á XELOX ásamt bevacízúmabi á móti FOLFOX-4 ásamt bevacízúmabi var gerður í áður tilgreindri rannsóknargreiningu. Í þessum samanburði undirhópa var XELOX ásamt bevacízúmabi sambærilegt við FOLFOX-4 ásamt bevacízúmabi hvað varðaði lifun án versunar sjúkdóms (áhættuhlutfall 1,01; 97,5% öryggisbil 0,84 - 1,22). Miðgildiseftirfylgnin var 1,5 ár þegar frumgreiningin átti sér stað í hópnum sem áætlað er að meðhöndla; gögn úr greiningunni ásamt eftirfylgni í eitt ár til viðbótar má sjá í töflu 7.

Greiningin á lifun án versunar sjúkdóms á meðan á meðferð stóð studdi hins vegar ekki niðurstöður úr greiningunni á almennri lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun: áhættuhlutfall fyrir XELOX samanborið við FOLFOX-4 var 1,24 með 97,5% öryggisbil: 1,07 - 1,44. Þótt næmigreining sýni að munur á skömmtunarskema og tímasetning á æxlismati hafi áhrif á greininguna á lifun án versunar sjúkdóms á meðan á meðferð stendur, hefur ekki fundist fullnægjandi skýring á þessum niðurstöðum.

Tafla 7 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16966

FRUMGREINING			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (SH*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (SH*: N = 937; ITT**: N= 1017)	HR (Ör.bil 97,5%)
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		
Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms			
SH	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Mælistærð: Heildarlifun			
SH	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
EFTIRFYLGNI Í 1 ÁR TIL VIÐBÓTAR			
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 97,5%)
Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms			
SH	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Mælistærð: Heildarlifun			
SH	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*SH=Sjúklingahópur; **ITT=intent-to-treat population (hópur sem áætlað er að meðhöndla)

Í slembiraðaðri III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (CAIRO) voru rannsókuð áhrif af notkun capecitabíns í byrjunarskömmunum 1.000 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írínótekani sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 820 sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir annars vegar kaflaskipta meðferð (sequential treatment) (n=410) eða samsetta meðferð (n=410). Kaflaskift meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga), írínótekan sem annan valkost meðferðar (350 mg/m² á degi 1) og sem þriðja valkost meðferðar blöndu af capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m² á degi 1). Samsett meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt írínótekani (250 mg/m² á degi 1) (XELIRI) og öðrum valkosti meðferðar, capecitabíni (1000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m² á degi 1). Allar meðferðarlotur voru gefnar á 3 vikna fresti. Miðgildislifun án versnunar sjúkdóms í heild hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla var 5,8 mánuðir (öryggisbil 95% 5,1 - 6,2 mánuðir) þegar capecitabín var gefið eitt og sér og 7,8 mánuðir (öryggisbil 95% 7,0 - 8,3 mánuðir; p=0,0002) fyrir XELIRI. Meðferðin tengdist þó aukinni tíðni eituráhrifa á meltingarfæri og daufkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferð með XELIRI stóð (26% fyrir XELIRI og 11% fyrir fyrstu meðferð með capecitabíni).

XELIRI-meðferð hefur verið borin saman við 5-FU ásamt írínótekani (FOLFIRI) í þremur slembiröðuðum rannsóknum á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í XELIRI-meðferðinni voru gefin 1.000 mg/m² af capecitabíni tvisvar á dag á dögum 1-14 í þriggja vikna meðferðarlotu, ásamt 250 mg/m² af írínótekani á degi 1. Í stærstu rannsókninni (BICC-C) var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n=144), hleðsluskammt af 5-FU (mIFL) (n=145) eða XELIRI (n=141) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms var 7,6 mánuðir fyrir FOLFIRI, 5,9 mánuðir fyrir mIFL (p=0,004) og 5,8 mánuðir fyrir XELIRI (p=0,015). Miðgildislengd heildarlifunar var 23,1 mánuðir fyrir FOLFIRI, 17,6 mánuðir fyrir mIFL (p=0,09) og 18,9 mánuðir fyrir XELIRI (p=0,27). Eituráhrif á meltingarfæri voru mun meiri hjá sjúklingum sem fengu XELIRI en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI (niðurgangur hjá 48% þeirra sem fengu XELIRI en 14% þeirra sem fengu FOLFIRI).

Í EORTC-rannsókninni var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n=41) eða XELIRI (n=44) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms og heildarlifunar var styttri fyrir XELIRI en FOLFIRI (lifun án versnunar sjúkdóms 5,9 borið saman við 9,6 mánuði og heildarlifun 14,8 borið saman við 19,9 mánuði), auk þess sem tilkynnt var um mikla tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu XELIRI regímen (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

Í rannsókn Skof *et al.* var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI eða XELIRI. Heildarsvörunarhlutfall var 49% hjá hópnum sem fékk XELIRI og 48% hjá hópnum sem fékk FOLFIRI (p=0,76). Við lok meðferðar voru 37% sjúklinga í hópnum sem fékk XELIRI og 26% sjúklinga í hópnum sem fékk FOLFIRI án ummerkja um sjúkdóminn (p=0,56). Eituráhrif voru svipuð hjá meðferðarhópnum, að því undanskildu að oftar var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI.

Montagnani *et al* notuðu niðurstöður úr þessum þremur ofantöldu rannsóknum til að framkvæma heildargreiningu á slembiröðuðum rannsóknum þar sem bornar voru saman FOLFIRI og XELIRI meðferðaráætlanir við meðferð krabbameins í ristli og endaparmi með meinvörpum. Marktæk minnkun hættu á versnun sjúkdóms tengdist FOLFIRI (áhættuhlutfall 0,76; 95% öryggismörk 0,62-0,95; p <0,01), og stafaði sú niðurstaða að hluta til af því að XELIRI meðferðin sem notuð var þoldist illa.

Gögn úr slembiraðaðri klínískri rannsókn (Souglakos *et al*, 2012), þar sem borin var saman meðferð með FOLFIRI ásamt bevacízumabi og meðferð með XELIRI ásamt bevacízumabi, sýndu engan marktækan mun á lifun án versnunar sjúkdóms eða heildarlifun milli meðferðarhópa. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI ásamt bevacízumabi (hópur A, n=167) eða XELIRI ásamt bevacízumabi (hópur B, n=166). Í XELIRI-meðferðinni sem hópur B fékk voru gefin 1.000 mg/m² af

capecitabíni tvisvar á dag í 14 daga + 250 mg/m² af írínótekani á degi 1. Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms var 10,0 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 8,9 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópinn, p=0,64, heildarlifun var 25,7 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 27,5 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópinn, p=0,55, og svörunarhlutfall var 45,5% fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 39,8% fyrir XELIRI-Bev hópinn, p=0,32. Hjá sjúklingum sem fengu XELIRI ásamt bevacízúmabi var tilkynnt um marktækt hærri tíðni niðurgangs, daufkyrningafæðar með hita og handa-fóta heilkennis en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI ásamt bevacízúmabi og olli það marktækt aukinni tíðni seinkunar á meðferð, skammtaminnkunar og stöðvun meðferðar.

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra II. stigs klínískri samanburðarrannsókn (AIO KRK 0604) styðja notkun capecitabíns í byrjunarskömmunum 800 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írínótekani og bevacízúmabi sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 120 sjúklingum var slembiraðað til að fá breytta XELIRI-meðferð með capecitabíni 800 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld), írínótekani (200 mg/m² með 30 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízúmabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti), en 127 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld), oxaliplatíni (130 mg/m² með 2 klukkustunda innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízúmabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti). Eftir eftirfylgni rannsóknarþýðisins að miðgildislengd 26,2 mánuðir var svörun við meðferð eins og sýnt er hér að neðan:

Tafla 8 Helstu niðurstöður um virkni fyrir AIO KRK rannsókn

	<i>XELOX + bevacízúmab</i> <i>(ITT: N=127)</i>	<i>Breytt XELIRI+ bevacízúmab</i> <i>(ITT: N= 120)</i>	<i>Ahættuhlutfall</i> <i>95% öryggismörk</i> <i>P gildi</i>
<i>Lifun án versnunar sjúkdóms eftir 6 mánuði</i>			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>95% CI</i>	69 - 84%	77 - 90%	
<i>Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms</i>			
<i>ITT</i>	10,4 mánuðir	12,1 mánuðir	0,93
<i>95% CI</i>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
<i>Miðgildislengd heildarlifunar</i>			
<i>ITT</i>	24,4 mánuðir	25,5 mánuðir	0,90
<i>95% CI</i>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

Samsett meðferð sem annar valkostur meðferðar við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (NO16967) styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxaliplatíni sem annar valkostur meðferðar við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í þessari rannsókn var 627 sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum sem höfðu áður fengið meðferð með írínótekani ásamt flúorópýrimídín meðferðaráætlun sem upphafsmeðferð slembiraðað í meðferð með XELOX eða FOLFOX-4. Sjá töflu 6 varðandi skammtaáætlun XELOX og FOLFOX-4 (án lyfleysu- eða bevacízúmbabviðbótar). Sýnt var fram á að XELOX var ekki síðri en FOLFOX-4 hvað varðar lifun án versnunar hjá sjúklingahópnum samkvæmt rannsóknaráætlun og hópnum sem áætlað er að meðhöndla (sjá töflu 9). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 9). Miðgildiseftirfylgni þegar frumgreiningar voru gerðar í hópnum sem áætlað er að meðhöndla var 2,1 ár; gögn úr greiningum eftir 6 mánaða eftirfylgni til viðbótar eru einnig tekin með í töflu 9.

Tafla 9 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16967

FRUMGREINING			
XELOX (SRÁ*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (SRÁ*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 95%)
Mælistærð: Lifun án versnunar sjúkdóms			
SRÁ	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Mælistærð: Heildarlifun			
SRÁ	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
EFTIRFYLGNI Í 6 MÁNUÐI TIL VIÐBÓTAR			
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 95%)
Mælistærð: Lifun án versnunar sjúkdóms			
SRÁ	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Mælistærð: Heildarlifun			
SRÁ	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*SRÁ=Samkvæmt rannsóknaráætlun; **ITT=intent-to-treat population (hópur sem áætlað er að meðhöndla)

Langt gengið krabbamein í maga:

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecitabins sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (ML17032). Í þessari rannsókn var 160 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan 7 daga hvíldartímabil) og císplatíni (80 mg/m² sem 2 klukkustunda innrennsli á 3 vikna fresti). Samtals 156 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU (800 mg/m² á dag í sídreypi á 1. til 5. degi á 3 vikna fresti) og císplatíni (80 mg/m² sem 2 klukkustunda innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti). Capecitabín ásamt císplatíni var ekki síðra en 5-FU ásamt císplatíni hvað varðar lifun án versnunar í greiningu skv. meðferð (per-protocol) (áhættuhlutfall 0,81; 95% öryggisbil 0,63 – 1,04). Miðgildi lifunar án versnunar var 5,6 mánuðir (capecitabín+ císplatín) á móti 5,0 mánuðum (5-FU + císplatín). Áhættuhlutfall fyrir tímalengd lifunar (heildarlifunar) var svipað áhættuhlutfalli fyrir lifun án versnunar (áhættuhlutfall 0,85; 95% öryggisbil 0,64 -1,13). Miðgildi tímalengdar lifunar var 10,5 mánuðir (capecitabín+ císplatín) á móti 9,3 mánuðum (5-FU + císplatín).

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra, III. stigs rannsókn með samanburði á capecitabíni og 5-FU og samanburði á oxalíplatíni og císplatíni hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecitabins sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (REAL-2). Í þessari rannsókn var 1002 sjúklingum slembiraðað eftir 2x2 þátta kerfi í einn af eftirfarandi 4 hópum

- ECF: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m² á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- ECX: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecitabín (625 mg/m² tvisvar á dag samfellt).
- EOF: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m² á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- EOX: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecitabín (625 mg/m² tvisvar á dag samfellt).

Í aðalvirknigreiningum á þýði sem fékk meðferð (per-protocol analysis) var sýnt fram á að capecitabín

var ekki síðra en skammtaáætlanir sem byggja á 5-FU (áhættuhlutfall 0,86; 95% öryggisbil 0,8 - 0,99) og að oxalíplátín var ekki síðra en skammtaáætlanir sem byggja á císplátíni (áhættuhlutfall 0,92; 95% öryggisbil 0,80 - 1,1) hvað varðar heildarlífun. Miðgildi heildarlífunar var 10,9 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt capecitabín og 9,6 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildi heildarlífunar var 10,0 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt císplátín og 10,4 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt oxalíplátín.

Capecitabín hefur einnig verið notað ásamt oxalíplátíni til meðferðar á langt gengnu magakrabbameini. Rannsóknir á einlyfja meðferð með capecitabíni gefa til kynna að capecitabín sé virkt gegn langt gengnu magakrabbameini.

Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og langt gengið magakrabbamein: Safngreining (meta-analysis)

Safngreining sex klínískra rannsókna (rannsóknir SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) styður það að capecitabín komi í stað 5-FU þegar capecitabín er notað í eins lyfjs meðferð eða samsettri meðferð á krabbameini í meltingarfærum. Samantektargreiningin nær yfir 3097 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt capecitabín og 3074 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildisheildarlífun var 703 dagar (öryggisbil 95%: 671; 745) hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt capecitabín og 683 dagar (öryggisbil 95%: 646; 715) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5-FU. Áhættuhlutfallið fyrir heildarlífun var 0,94 (öryggisbil: 95%: 0,89; 1,00, $p=0,0489$) sem gefur til kynna að meðferð sem inniheldur capecitabín sé ekki lakari en meðferð sem inniheldur 5-FU.

Brjóstakrabbamein:

Samsett meðferð með capecitabíni og dócetaxeli við staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum

Gögn úr einni fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn styðja notkun capecitabíns með dócetaxeli til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum eftir að frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, þ.á.m. antracyklín, hefur ekki borið árangur. Í þessari rannsókn var 255 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíldartímabili og dócetaxeli 75 mg/m² sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). 256 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með dócetaxeli einu sér (100 mg/m² sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). Lífun var betri í samsetta capecitabín+ dócetaxel meðferðarhópnum ($p=0,0126$). Meðaltalslífun var 442 dagar (capecitabín + dócetaxel) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildar svörunartíðnin í algjörlega slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 41,6% (capecitabín + dócetaxel) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); $p = 0,0058$. Tími að versnun sjúkdómsins var betri hjá meðferðarhópnum sem var samtímis á capecitabíni + dócetaxeli ($p < 0,0001$). Meðaltalstími að versnun voru 186 dagar (capecitabín + dócetaxel) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Einlyfja meðferð með capecitabíni eftir árangurslausa meðferð með taxönum,

krabbameinslyfjameðferð með antracyklíni og þar sem ekki er mælt með antracyklínmeðferð

Gögn úr tveimur fjölsetra II. stigs klínískum rannsóknum styðja notkun capecitabíns í einlyfja meðferð hjá sjúklingum eftir að taxön og antracyklín innihaldandi krabbameinslyf hafa ekki borið árangur eða ekki er mælt með frekari antracyklín meðferð. Í þessum rannsóknum voru í heild meðhöndlaðir 236 sjúklingar með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíld). Heildar svörunartíðni (að mati rannsakanda) var 20% (fyrsta rannsókn) og 25% (önnur rannsókn). Meðaltalstími að versnun var 93 og 98 dagar. Meðaltalslífun var 384 og 373 dagar.

Allar ábendingar

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með einlyfja meðferð með capecitabíni eða capecitabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að sjúklingar á capecitabíni sem fengu handa-fótaheilkenni höfðu lengri heildarlífun en sjúklingar sem ekki fengu handa-fótaheilkenni: miðgildi heildarlífunar var 1100 dagar (95% öryggisbil 1007; 1200) á móti 691 degi (95% öryggisbil 638; 754) með áhættuhlutfall 0,61 (95%

öryggisbil 0,56; 0,66).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á sérlyfinu sem inniheldur capecítabín hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbameini í ristli og endaparmi, kirtilkrabbameini í maga og brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf capecítabíns hafa verið metin í skömmtum á bilinu 502-3514 mg/m²/dag. Mælistærðir capecítabíns, 5'-deoxý-5-flúórócýtidín (5'-DFCR) og 5'-deoxý-5-flúórourídín (5'-DFUR) mældir á 1. og 14. degi voru svipaðar. Flatarmál 5-FU undir blóðþéttiferlinum (AUC) var 30%-35% hærra á 14. degi. Skammtalækkun capecítabíns dregur úr 5-FU álagi meira en í hlutfalli við skammt, vegna ólínulegra lyfjahvarfa virkra umbrotsefna.

Frásog

Eftir inntöku frásogast capecítabín hratt og vel og er síðan að miklu leyti umbrotið í umbrotsefnin 5'-DFCR og 5'-DFUR. Sé capecítabín gefið með mat, dregur það úr frásogshraðanum, en áhrifin á AUC 5'-DFUR eru óveruleg og einnig áhrifin á AUC umbrotsefnis þess, 5-FU. Eftir inntöku á einum 1250 mg/m² skammti með fæðu, var hámarks plasmabéttni á 14. degi (C_{max} í mikróg/ml) fyrir capecítabín, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46, hvert fyrir sig. Tíminn sem leið þar til hámarks plasmabéttni var náð (T_{max} í klst.) var 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC_{0-∞} gildin í mikróg•klst/ml voru 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Dreifing

In vitro rannsóknir á plasma úr mönnum hafa sýnt að capecítabín, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU eru próteinbundin í 54%, 10%, 62% og 10% tilvika hvert fyrir sig, aðallega albúmíni.

Umbrot

Fyrst er capecítabín umbrotið af lifrar karboxýlesterasa í 5'-DFCR, sem er síðan breytt í 5'-DFUR af cýtidín deamínasa, aðallega staðsett í lifur og æxlisvef. Frekari ensímviðverkun á 5'-DFUR á sér síðan stað af týmídín fosfórýlasi (ThyPase). Ensímin sem taka þátt í ensímviðverkinu eru aðallega staðsett í æxlisvef en einnig í eðlilegum vef, oftast þó í minna magni. Á eftir þessu fylgir ensím umbrot capecítabíns í 5-FU sem leiðir til hærri styrks innan æxlisvefs. Þegar um er að ræða æxli í þörmum og endaparmi sést 5-FU aðallega staðbundið í æxlisstoðfrumum. Eftir inntöku á capecítabíni hjá sjúklingum með krabbamein í þörmum og endaparmi, er hlutfalls þéttni 5-FU í æxlinu miðað við nærliggjandi vef 3,2 (bil frá 0,9 til 8,0). Hlutfall þéttni 5-FU í æxli miðað við plasma var 21,4 (bil frá 3,9 til 59,9, n=8) hinsvegar var hlutfallið í heilbrigðum vef miðað við plasma 8,9 (bil frá 3,0 til 25,8, n=8). Virkni týmídíns fosfórýlasi var mæld og var 4 sinnum hærri í frumkrabbameinsæxlum í þörmum og endaparmi en í aðliggjandi vef. Samkvæmt ónæmisvefjafræðilegum rannsóknum fannst týmídín fosfórýlasi aðallega staðbundið í æxlisstoðfrumum.

5-FU er enn frekar umbrotið fyrir tilstilli ensímsins díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) í díhýdró-5-flúórúracíl (FUH₂) sem hefur mun minni eiturvirkni. Díhýdrópýrimídínasi klýfur pýrimídínhringinn svo til verður 5 flúóró-úreídóprópíónsýra (FUPA). Að endingu klýfur beta-úreídó-própíónasi FUPA í alfa-flúóró-beta-alanín (FBAL) sem hreinsast út í þvagi. Virkni díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) er það sem takmarkar hraðann. Skortur á DPD getur leitt til aukinna eituráhrifa af völdum capecítabíns (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brotthvarf

Brotthvarfshelmingunartími (t_{1/2} í klst.) capecítabíns, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 og 3,23, hver fyrir sig. Capecítabín og umbrotsefni þess skiljast aðallega út í þvagi; 95,5% af gefnum capecítabín skammti finnst í þvagi. Útskilnaður í saur er lítill (2,6%). Aðalumbrotsefnið sem skilst út í þvagi er FBAL sem er um 57% af gefnum skammti. U.þ.b. 3% af gefnum skammti skilst óbreyttur út í þvagi.

Samsett meðferð

1. stigs rannsóknir sem mátu áhrif capecitabíns á lyfjahvörf annaðhvort dócetaxels eða paclitaxels og öfugt sýndu engin áhrif af capecitabíni á lyfjahvörf dócetaxels eða paclitaxels (C_{max} og AUC) og engin áhrif af dócetaxeli eða paclitaxeli á lyfjahvörf 5'-DFUR.

Lyfjahvörf hjá ákveðnum sjúklingahópum

Greining á lyfjahvörfum þýðis var framkvæmd eftir capecitabín meðferð á 505 sjúklingum með krabbamein í þörmum og endaparmi við skammta 1250 mg/m² tvisvar á dag. Kynferði, meinvörp í lifur eða ekki, Karnofsky Performance Status, heildar bílírúbín, albúmín í sermi, ASAT og ALAT hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

Skert lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur.

Samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum krabbameinssjúklinga sem voru með væga eða miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur, var aðgengi capecitabíns og útsetning fyrir 5-FU aukin miðað við sjúklinga með enga skerðingu á lifrarstarfsemi. Engin gögn eru til um lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Skerta nýrnastarfsemi.

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá krabbameinssjúklingum með væga eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi gáfu ekki til kynna áhrif kreatínín úthreinsunar á lyfjahvörf óbreytts lyfs og 5-FU. Kreatínín úthreinsun hafði áhrif á altæka útsetningu fyrir 5'-DFUR (35% aukning á flatarmáli undir blóðþéttiferli þegar kreatínín úthreinsun lækkaði um 50%) og fyrir FBAL (114% hækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli þegar kreatínín úthreinsun lækkaði um 50%). FBAL er umbrotsefni án áhrifa á frumuskiptingu.

Aldraðir.

Aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR og 5-FU, byggt á lyfjahvarfa greiningu þar sem þýðið innihélt sjúklinga á breiðu aldursbili (27 til 86 ára) og innihélt 234 (46%) sjúklinga 65 ára og eldri. Flatarmál FBAL undir blóðþéttiferlinum jókst með aldri (20% aukning á aldri olli 15% aukningu á flatarmáli FBAL undir blóðþéttiferlinum). Þessi aukning er líklega vegna breytingar á nýrnastarfsemi.

Þjóðfræðilegir þættir.

Eftir gjöf 825 mg/m² af capecitabíni til inntöku tvisvar á dag í 14 daga voru japanskir sjúklingar (n=18) með um 36% lægra C_{max} og 24% lægra flatarmál undir blóðþéttiferli hvað varðar capecitabín en hvítir sjúklingar (n=22). Hjá japönskum sjúklingum var C_{max} einnig um 25% lægra og flatarmál undir blóðþéttiferli 34% lægra hvað varðar FBAL en hjá hvítum sjúklingum. Klínískt gildi þessa mismunar er óþekkt. Ekki var um neinn marktækan mismun að ræða varðandi önnur umbrotsefni (5'-DFUR, 5'-DFUR og 5-FU).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta í cynomolgus öpum og músum, olli dagleg gjöf capecitabíns um munn dæmigerðum flúórópýrímídín eituráhrifum á meltingarfæri, eítill- og blóðmyndandi kerfi. Þessi eituráhrif voru afturkræf. Eituráhrif á húð sáust við notkun capecitabíns og einkenndust af hrörnandi/dvínandi breytingum. Capecitabín hafði engin eituráhrif á lifur og miðtaugakerfið. Eituráhrif á hjarta- og æðakerfið (t.d. lenging á PR- og QT-bili) sást hjá cynomolgus öpum eftir gjöf í bláæð (100 mg/kg) en ekki eftir endurtekna inntöku (1379 mg/m²/dag).

Tilhneiging capecitabíns til krabbameinsmyndunar sást ekki eftir tveggja ára rannsókn á músum.

Meðan á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi stóð sást skerðing á frjósemi hjá kvenmúsúsum sem fengu capecitabín, en þessi áhrif gengu til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt. Í 13 vikna rannsókn komu auk þess fram rýrnunar- og hrönnunaráhrif á kynfærum karlmúsa; áhrifin gengu þó til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt (sjá kafla 4.6).

Í rannsóknum á eitrunaráhrifum og vansköpunaráhrifum á músafóstur, kom fram að fósturlát og

vanskapanir jukust skammtaháð. Fósturlát og fósturvísa dauði komu fram hjá öpum við háa skammta en ekkert benti til vansköpunaráhrifa.

Capecítabín olli ekki stökkbreytingum *in vitro* á bakteríum (Ames próf), né á frumum spendýra (stökkbreytingapróf á kínverskum hömstrum V79/HPRT). Þó var capecítabín klastógenískt í eitilfrumum úr mönnum (*in vitro*), eins og á við um aðrar núkleósíð hliðstæður, (þ.e.a.s. 5 FU), og örkjarnapróf á beinmergi músa höfðu tilhneigingu til þess að vera jákvæð (*in vivo*).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi

Örkristallaður sellulósi (E460)

Kroskarmellósi natríum

Hyprómellósi (E-5)

Magnesíumsterat

Töfluhúð

- *Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur*

Hyprómellósi (6cps)

Talkúm

Títaníumtvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

- *Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur*

Hyprómellósi (6cps)

Talkúm

Títaníumtvíoxíð (E171)

- *Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur*

Hyprómellósi (6cps)

Talkúm

Títaníumtvíoxíð (E171)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ál/Álpynnupakkningar

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

PVC/PVdC/Álpynnupakkningar

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnupakkingar eða PVDC/ál þynnupakkingar með 10 filmuhúðuðum töflum í þynnu. Hver pakki inniheldur 30, 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á fyrirmælum varðandi örugga meðhöndlun frumuskemmandi efna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur

- *Ál/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/001

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/002

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/004

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/005

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur

- *Ál/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/007

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/008

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/010

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/011

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur

- *Ál/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/013

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/014

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/álþynnupakkingar*

30 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/016

60 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/017

120 filmuhúðaðar töflur: EU/1/12/763/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 apríl 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9 desember 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pharmacare Premium Ltd
HHF 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur

capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fyrir PVC/PVdC/álþynnupakkningar
Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ál/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/001 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/002 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/003 120 filmuhúðaðar töflur

PVC/PVdC/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/004 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/005 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/006 120 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ecansya 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITILYFS

Ecansya 150 mg filmhúðaðar töflur

Fjöllanda þynnur

Ecansya 150 mg töflur

capecitabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur

capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fyrir PVC/PVdC/álþynnupakkningar
Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ál/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/007 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/008 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/009 120 filmuhúðaðar töflur

PVC/PVdC/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/010 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/011 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/012 120 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ecansya 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur

Fjöllanda þynnur

Ecansya 300 mg töflur

capecitabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur

capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa.

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Fyrir PVC/PVdC/álþynnupakkningar
Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Ál/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/013 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/014 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/015 120 filmuhúðaðar töflur

PVC/PVdC/álþynnupakkningar

EU/1/12/763/016 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/017 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/12/763/018 120 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ecansya 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Ecansya 500 mg filmhúðaðar töflur

Fjöllanda þynnur

Ecansya 500 mg töflur

capecitabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur
Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur
Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ecansya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ecansya
3. Hvernig nota á Ecansya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ecansya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ecansya og við hverju það er notað

Ecansya tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „frumueyðandi lyf“ sem stöðva vöxt krabbameinsfruma. Ecansya inniheldur capecítabín sem er ekki frumueyðandi efni. Eftir að það frásogast í líkamanum breytist það í virkt frumueyðandi efni í líkamanum (meira í æxlisvef en í heilbrigðum vef).

Ecansya er notað til meðferðar við krabbameini í ristli, endaparmi, maga eða brjóstum. Auk þess er Ecansya notað til að koma í veg fyrir að krabbamein í ristli komi upp að nýju eftir að allt æxlið hefur verið fjarlægð með skurðaðgerð.

Ecansya er annaðhvort hægt að nota eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum.

2. Áður en byrjað er að nota Ecansya

Ekki má taka Ecansya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir capecítabíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Gera skal lækni viðvart ef um er að ræða ofnæmi eða of mikla svörun við lyfinu,
- ef þú hefur áður fengið alvarleg viðbrögð við meðferð (með flúorópýrimidínnum (flokkur krabbameinslyfja svo sem flúoróúracíl),
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti,
- ef þú ert með alvarlega fækkun hvíttra blóðkorna eða blóðflagna í blóði (hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð),
- ef þú ert með alvarleg lifrar- eða nýrnvandamál,
- ef þú veist að þú hefur enga virkni ensímsins dihydropyrimidín dehydrogenasa (DPD) (algjöran DPD skort),
- ef þú tekur eða hefur tekið brívúdín á síðustu 4 vikum sem hluta af meðferð við *herpes zoster* (hlaupabóla eða ristill).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ecansya er notað

- ef þú veist að þú ert með skort á virkni ensímsins díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD) að hluta til.
- ef einhver fjölskyldumeðlimur þinn er með að hluta til eða algjöran skort á ensíminu díhýdrópýrimídín dehydógenasa (DPD)
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartavandamál (til dæmis óreglulegan hjartslátt eða verk í brjósti, kjálka eða baki við líkamlega áreynslu vegna vandamála við blóðflæði til hjartans)
- ef þú ert með sjúkdóma í heila (til dæmis krabbamein sem hefur dreift sér til heilans, eða taugaskemmdir)
- ef þú ert með kalsíumójafnvægi (sést í blóðprófum)
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú getur ekki haldið fæðu eða vökva í líkamanum vegna alvarlegrar ógleði og uppkasta
- ef þú ert með niðurgang
- ef þú ert með eða verður fyrir vöskvaskorti
- ef þú ert með ójafnvægi salta í blóði (sést í blóðprófum)
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, þar sem nauðsynlegt gæti verið að fylgjast vel með augum þínum
- ef þú ert með alvarleg húðviðbrögð.

DPD skortur

DPD skortur er meðfætt ástand sem veldur yfirleitt ekki heilsufarsvandamálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD skort og notar Ecansya ert þú í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“). Mælt er með því að athugað sé hvort sjúklingar eru með DPD skort áður en meðferð hefst. Ef þú hefur enga virkni ensímsins skaltu ekki nota Ecansya. Ef þú ert með skerta ensím-virkni (skort að hluta til) gæti lækningin ávísað minni skammti. Þrátt fyrir að niðurstöður sýni að þú sért ekki með skort á DPD, geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir samt sem áður komið fyrir.

Börn og unglingar

Ecansya er ekki ætlað börnum og unglungum. Ekki má gefa börnum og unglungum Ecansya.

Notkun annarra lyfja samhliða Ecansya

Áður en meðferð hefst, skal láta lækningu eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er mjög mikilvægt þar sem notkun fleiri en eins lyfs á sama tíma getur aukið eða minnkað verkun lyfjanna.

Þú mátt ekki nota brívúðín (veirulyf til meðferðar við ristli eða hlaupabólu) á sama tíma og þú færð meðferð með capecítabíni (þ.m.t. á hugsanlegu hvíldartímabili, þar sem engar capecítabín töflur eru teknar).

Ef þú hefur tekið brívúðín þarft þú að bíða í a.m.k. 4 vikur eftir að þú hættir að taka brívúðín áður en þú byrjar að taka capecítabín. Sjá einnig kaflann “Ekki má taka Ecansya”.

Einnig þarf að gæta sérstakrar varúðar ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- þvagsýrugigtarlyf (allópúrínól),
- blóðþynningarlyf (kúmarín, warfarín),
- lyf gegn flogum eða krömpum (fenýtóín),
- interferón alfa,
- geislameðferð og tiltekin krabbameinslyf (fólínsýru, oxalíplatin, bevacízúmab, císplatin, írínótekan),
- lyf notuð til meðferðar á fólínsýruskortu.

Notkun Ecansya með mat eða drykk

Taka skal Ecansya inn ekki síðar en 30 mínútum eftir máltíð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má taka Ecansya ef um þungun eða grun um þungun er að ræða.

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti ef Ecansya er notað og í 2 vikur eftir að notkun þess lýkur.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ecansya stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ecansya stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Akstur og notkun véla

Ecansya getur valdið svima, ógleði eða þreytu. Því er mögulegt að Ecansya hafi áhrif á hæfni þína við akstur bifreiða eða stjórnun véla.

Ecansya inniheldur vatnsfrían laktósa

Ef lækurinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur áttu að hafa samband við læknum áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Ecansya

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Eingöngu læknar með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að ávísa capecítabíni.

Lækurinn ákveður skammt og meðferð sem hentar handa þér sérstaklega. Skammturinn af Ecansya byggist á líkamsyfirborði þínu. Það er reiknað út frá hæð og þyngd. Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 1250 mg/m² líkamsyfirborðs tekinn tvisvar á dag (kvöld og morgun). Hér eru tvö dæmi: Einstaklingur sem vegur 64 kg og er 1,64 m á hæð er með líkamsyfirborð sem nemur 1,7 m² og á að taka fjórar 500 mg töflur og eina 150 mg töflu tvisvar á dag. Einstaklingur sem vegur 80 kg og er 1,80 m á hæð er með líkamsyfirborð sem nemur 2,00 m² og á að taka fimm 500 mg töflur tvisvar á dag.

Lækurinn lætur vita hvaða skammt þarf að taka, hvenær á að taka hann og hve lengi þarf að taka hann.

Það er mögulegt að lækurinn ákveði samsettan skammt af 150 mg, 300 mg og 500 mg töflum.

- Töflurnar skal taka **kvölds og morguns** eins og lækurinn hefur ákveðið.
- Taka skal töflurnar í síðasta lagi **30 mínútum eftir máltíð** (morgunverð og kvöldverð) og **gleypa heilar með vatni. Ekki má mylja eða kljúfa töflurnar. Ef þú getur ekki gleyp Ecansya töflur heilar skaltu láta heilbrigðisstarfsmann vita.**
- Það er mjög mikilvægt að öll lyf séu notuð eins og lækurinn hefur gefið fyrirmæli um.

Ecansya töflur eru venjulega teknar í 14 daga og síðan er 7 daga hlé (þá eru engar töflur teknar). Þetta 21 dags tímabil er ein meðferðarlota.

Þegar lyfið er tekið ásamt öðrum lyfjum getur venjulegur skammtur fyrir fullorðna verið minni en 1250 mg/m² líkamsyfirborðs og verið getur að þörf sé á að taka töflurnar með mislöngu millibili (t.d. á hverjum degi, án þess að gera hlé).

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um, skal láta lækni vita af því eins fljótt og kostur er, áður en næsti skammtur er tekinn.

Þú gætir fengið eftirtaldir aukaverkanir ef þú tekur mikið meira af capecítabíni en þú átt að gera: ógleði eða uppköst, niðurgang, bólgu eða sár í meltingarvegi eða munn, verk eða blæðingu í þörmum eða maga, eða beinmergsbælingu (fækkun tiltekinna tegunda blóðfrumna). Láttu læknum vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

Ef gleymist að taka Ecansya

Ekki á að taka skammt sem gleymst hefur að taka. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þess í stað skal halda áfram að nota lyfið eins og ráðgert var og ráðgast við lækinn.

Ef hætt er að taka Ecansya

Engar aukaverkanir koma fram þegar inntöku capecítabíns er hætt. Ef verið er að nota kúmarín segavarnarlyf (sem innihalda t.d. fenprókúmón), getur lækinn þurft að aðlaga skammt segavarnarlyfsins þegar gjöf capecítabíns er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU strax að taka inn Ecansya og hafðu samband við lækinn ef einhver af eftirfarandi einkennum koma fram:

- **Niðurgangur:** Ef þú hefur hægðir 4 sinnum á dag umfram það sem þér er eðlilegt eða niðurgang á nóttunni.
- **Uppköst:** Ef þú kastar upp oftar en einu sinni á sólarhring.
- **Ógleði:** Ef lystarleysi gerir vart við sig og ef þú borðar mun minna daglega en vant er.
- **Bólgur í munni:** Ef þú hefur verki, roða, bólgur eða sviða í munni og/eða hálsi.
- **Húðsvörur í höndum og fótum:** Ef þú hefur verki, bólgur, roða eða smástingi í höndum og/eða fótum.
- **Hiti:** Ef hitinn er 38°C eða hærrí.
- **Sýking:** Ef þú færð einkenni sýkinga af völdum baktería, veira eða annarra lífvera.
- **Verkur fyrir brjósti:** Ef þú færð verk fyrir miðjum brjóstakassa, einkum ef hann kemur fram við áreynslu.
- **Stevens-Johnson heilkenni:** Ef þú færð sársaukafull rauð eða rauðblá útbrot sem breiðast út og ef blöðrur og/eða annars konar skemmdir koma fram í slímhúðum (t.d. í munni og á vörum), einkum ef þú hefur áður verið með ljósnæmi, sýkingar í öndunarfarum (t.d. berkjubólgu) og/eða hita.
- **DPD skortur:** Ef þú ert með þekktan DPD skort ert þú í aukinni hættu á að fá bráð og snemmkomin eiturráhrif og alvarlegar, lífshættulegar eða banvænar aukaverkanir af Ecansya (t.d. munnbólgu, slímhúðarbólgu, niðurgang, daufkyrningafæð og eiturráhrif á taugakerfi).
- **Ofnæmisbjúgur:** Leitaðu strax lækniástoðar ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum – þú gætir þurft á bráðameðferð að halda: bólgur, aðallega í andliti, vörum, tungu eða koki sem verður til þess að erfitt er að kyngja eða anda, kláði og útbrot. Þetta gætu verið einkenni ofnæmisjúgs.

Ef fljótt verður vart við þessar aukaverkanir, hverfa þær venjulega á 2-3 dögum eftir að meðferð er hætt. Verði áfram vart við þessar aukaverkanir, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Hann mun hugsanlega byrja meðferðina að nýju með minni skammti.

Ef alvarleg munnbólga (sár í munni og/eða hálsi), bólgur í slímhúð, niðurgangur, daufkyrningafæð (aukin hætta á sýkingum) eða eiturráhrif á taugar koma fyrir meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur, getur verið um DPD skort að ræða (sjá kafla 2: „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Handa-fóta-heilkenni getur leitt til þess að fingraför eyðast, sem getur valdið vandræðum ef nota á fingrafaraskanna til að bera kennsl á sjúklinga.

Til viðbótar við það sem talið er upp hér fyrir ofan eru mjög algengar aukaverkanir lyfsins þegar Ecansya er notað eitt sér, sem geta komið fram hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum:

- kviðverkur

- útbrot, þurr húð eða kláði
- þreyta
- lystarleysi

Aukaverkanirnar geta orðið alvarlegar. Því er **alltaf** mikilvægt að láta lækninn vita **um leið og** aukaverkanir koma fram. Læknirinn mun e.t.v. minnka skammtinn og/eða gera hlé á Ecansya meðferðinni. Þannig má draga úr líkunum á því að aukaverkanirnar verði viðvarandi eða versni.

Aðrar aukaverkanir eru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:

- fækkun hvítra eða rauðra blóðkorna (sést í blóðprófum)
- vökvatap, þyngdartap
- svefnleysi, þunglyndi
- höfuðverkur, syfja, sundl, óeðlileg tilfinning í húð (dofi eða náladofi), truflanir á bragðskyni
- erting í augum, aukin tármyndun, roði í augum (tárubólga)
- bólga í æðum (segabláæðabólga)
- mæði, blóðnasir, hósti, nefrennsli
- áblástur eða aðrar herpes-sýkingar
- sýking í lungum eða öndunarvegi (t.d. lungnabólga eða berkjubólga)
- þarmablæðing, hægðatregða, verkur í efri hluta kviðarhols, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- húðútbrot, hárlós, húðroði, húðþurrkur, káði, mislitun húðar, húðflögnun, húðbólga, naglakvilli
- verkir í liðum. útlimum, brjósti eða baki
- hiti, þroti í útlimum, lasleiki
- röskun á lifrarástærsemi (sést í blóðprófum) og aukinn gallrauði í blóði (skilinn út af lifrinni)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100) eru:

- blóðsýking, þvagfærasýking, húðsýking, sýking í nefi eða hálsi, sveppasýking (þ.m.t. í munni) inflúensa, maga- og þarmabólga, ígerð í tönn
- hnúðar undir húð (fituæxli)
- fækkun blóðfrumna, þ.m.t. blóðflagna, blóðþynning (sést í blóðprófum)
- ofnæmi
- sykursýki, minnkað kalíum í blóði, vannæring, auknir þríglýseríðar í blóði
- ruglástand, ofsahræðsluköst, geðdeyfð, minnkuð kynhvöt
- talvandamál, skert minni, skert samhfing hreyfinga, jafnvæggisskortur, yfirlið, taugaskemmdir og skyntruflanir
- þokusýn eða tvísýni
- svimi, eyrnaverkur
- óreglulegur hjartsláttur og hjartsláttarónot (hjartsláttartruflanir), brjóstverkur og hjartaáfall (drep í hjartavöðva)
- blóðtappar í djúplægum bláæðum, hár eða lágur blóðþrýstingur, hitaþot, kuldi í útlimum, fjólubláir blettir á húð
- blóðtappar í lungnaæðum (segarek í lungum), samfallið lunga, blóðhósti, astmi, mæði við áreynslu
- þarmateppa, vökvæsöfnun í kviðarholi, bólga í smáþörmum, ristli, maga eða vélinda, verkur í neðri hluta kviðarhols, óþægindi í kviðarholi, brjóstsviði (vélindabakflæði), blóð í hægðum, gula (gullitun húðar og augna)
- sár og blóðrur á húð, húðviðbrögð við sólarljósi, roði í lófum, þroti eða verkur í andliti
- þroti eða stirðleiki í liðum, beinverkir, máttleysi eða stirðleiki í vöðvum
- vökvæsöfnun í nýrum, augin tíðni þvagláta að nóttu til, þvagleki, blóð í þvagi, aukið kreatínín í blóði (merki um skerta nýrnastærsemi)
- óvenjuleg blæðing frá leggöngum
- þroti (bjúgur), kuldahtrollur og stjarfi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000) eru:

- ofnæmisjúgur (bólga, aðallega í andliti, vörum, tungu og koki, kláði og útbrot)

Sumar þessara aukaverkana eru algengari þegar capecitabín er notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Aðrar aukaverkanir sem sjást við slíkar aðstæður eru eftirtaldar:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:

- minnkað natríum, magnesíum eða kalsíum í blóði, aukinn blóðsykur
- taugaverkur
- suð fyrir eyrum, heyrnartap
- bláæðabólga
- hiksti, raddbreytingar
- verkur eða breytt/óeðlileg tilfinning í munni, verkur í kjálka
- svitamyndun, nætursviti
- vöðvakrampi
- erfiðleikar við þvaglát, blóð eða prótein í þvagi
- mar eða viðbrögð á stungustað (vegna stungulyfja sem gefin eru samtímis)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000) eru:

- þrengsli eða stífla í tárögöngum
- lifrabilun
- bólga sem leiðir til röskunar eða teppu í útskilnaði galls (gallteppulifrabólga)
- sérstakar breytingar á hjartarafriti (lenging QT-bils)
- tilteknar tegundir hjartsláttartruflana (þ.m.t. sleglatif, *torsade de pointes* og hægsláttur)
- bólga í augum sem veldur augnverk og mögulega sjónvandamálum
- bólga í húð sem veldur rauðum hreistruðum blettum vegna sjúkdóms í ónæmiskerfi

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000) eru:

- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot, sáramyndun og blöðrur, sem geta m.a. komið fram í munni eða nefi, á kynfærum, höndum eða fótum eða í augum (rauð og þrútin augu)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ecansya

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram

Fyrir ál/álþynnupakkingar

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir PVC/PVdC/álþynnupakkingar

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ecansya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er capecitabín. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg, 300 mg eða 500 mg af capecitabíni.
 - Önnur innihaldsefni (hjálprefni) eru:
 - Töflukjarni
Laktósi, kroskarmellósi natríum, hyprómellósi (E-5), örkrystallaður sellulósi, magnesíumsterat.
 - Filmuhúð
Encansya 150 mg filmuhúðaðar töflur
Hyprómellósi (6cps), titáníumtvíoxíð (E171), gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð (E172), talkúm.
 - Encansya 300 mg filmuhúðaðar töflur*
Hyprómellósi (6cps), titáníumtvíoxíð (E171), talkúm.
 - Encansya 500 mg filmuhúðaðar töflur*
Hyprómellósi (6cps), titáníumtvíoxíð (E171), gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð (E172), talkúm.
- Sjá kafla 2 „Ecansya inniheldur vatnsfrían laktósa“.

Lýsing á útliti Ecansya og pakkningastærðir

Ecansya 150 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, 11,4 mm að lengd og 5,3 mm að breidd, ígrafnar með ‘150’ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Ecansya 300 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru hvítar til beinhvítar, ílangar, tvíkúptar töflur, 14,6 mm að lengd og 6,7 mm að breidd, ígrafnar með ‘300’ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Ecansya 500 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, 15,9 mm að lengd og 8,4 mm að breidd, ígrafnar með ‘500’ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Ecansya er fáanlegt í þynnum (ál-álþynnum eða PVC/PVdC-álþynnum) í pakkningum með 30, 60 eða 120 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pharmacare Premium Limited, HHF 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia, BBG 3000, Malta
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slóvenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

E. J. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: + 30 210 6256177

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

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

Hrvatska

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

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited
Tel: + 353 (0)1 2057760

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>