

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur.
Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur.
Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af capecítabíni.

Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7 mg af vatnsfríum laktósa.

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af vatnsfríum laktósa.

Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru ljósferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar, 11,4 mm að lengd og 5,3 mm að breidd, ígrafnar með '150' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar eða beinhvítar, ílangar, tvíkúptar, 14,6 mm að lengd og 6,7 mm að breidd, ígrafnar með '300' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur
Filmuhúðuðu töflurnar eru ferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar, 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

Capecitabine Accord er notað:

-sem stuðningsmeðferð 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 platinusamböndum (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.

-í eins lyfs 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

Capecitabine Accord 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/m² byrjunarskammt af Capecitabine Accord og í töflu 2 sambærilegan útreikning fyrir 1.000 mg/m² byrjunarskammt.

Skammtar

Ráðlagðir skammtar (sjá kafla 5.1)

Eins lyfs meðferð

Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein

Ráðlagður upphafsskammtur capecitabíns sem eins lyfs meðferð til stuðningsmeðferðar 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/m² gefið tvisvar á dag (kvölds og morguns; samsvarar heildardagsskammti 2500 mg/m²) í 14 daga og síðan skal taka 7 daga hvíld. Stuðningsmeðferð 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 capecitabíns í 800-1000 mg/m² þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, eða í 625 mg/m² tvisvar á dag þegar gefið er samfellt (sjá kafla 5.1). Ráðlagður byrjunarskammtur í samsettri meðferð með írínótekani er 800 mg/m² þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld ásamt 200 mg/m² af írínótekani á degi 1. Þegar bevacízúmab er gefið í samsettri meðferð hefur það engin áhrif á byrjunarskammt capecitabíns. Lyfjaforgjöf til að viðhalda nægilegri vökvun og koma í veg fyrir uppköst samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir císplatín skal hafin áður en gjöf císplatíns hefst hjá sjúklingum sem fá capecitabín og císplatín í samsettri meðferð. Mælt er með lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir oxaliplatín, hjá sjúklingum sem fá capecitabín og oxaliplatín í samsettri meðferð.

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

Brjóstakrabbamein

Þegar capecitabín er notað með dócetaxeli við meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum er ráðlagður byrjunarskammtur þess 1250 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, ásamt dócetaxeli 75 mg/m² 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 capecitabín og dócetaxel gefið í samsettri meðferð.

Capecitabine Accord 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
Líkamsyfirborð (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 1000 mg/m² byrjunarskammt af capecitabíni.

	Skammtur 1000 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
Líkamsyfirborð (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 lækjirinn 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. Lát 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:

Capecitabine Accord 150 mg og 500 mg filmuhúðaðar töflur

Tafla 3 Áform skammtalækkana fyrir capecitabíni (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 eða 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

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur.

Tafla 4 Áform skammtalækkana fyrir capecitabíni (3 vikna lota eða samfelld meðferð).

	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

*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 eituráhrifa þegar Capecitabine Accord er notað í 3 vikna lotum ásamt öðrum lyfjum

Aðlögun skammta vegna eituráhrifa 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 allrar meðferðar þar til skilyrði eru uppfyllt fyrir að hefja aftur meðferð með öllum lyfjunum.

Vegna eituráhrifa á meðan á meðferðarlotu stendur sem lækurinn sem 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 eituráhrifa þegar capecitabín er notað samfelld ásamt öðrum lyfjum

Aðlögun skammta vegna eituráhrifa þegar capecitabín er notað samfelld 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).

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 capecitabíns (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 $30\text{-}50 \text{ ml/mín}$) 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/m^2 . Ekki er ráðlagt að minnka skammta fyrir byrjunarskammt 1000 mg/m^2 hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga byrjunarskammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun $51\text{-}80 \text{ ml/mín}$ 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 Capecitabine Accord.

Ráðleggingar um aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi eiga bæði við eins lyfs meðferð og samsetta notkun (sjá einnig kaflann “Aldraðir” aftar).

Aldraðir

Þegar capecitabín 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 capecitabín 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 lækkan á byrjunarskammti capecitabíns í 75% (950 mg/m² tvisvar á dag) fyrir sjúklinga sem eru 60 ára eða eldri. Verði ekki vart við eituráhrif hjá sjúklingum ≥ 60 ára sem fá lækkaðan byrjunarskammt af capecitabíni gefnu með dócetaxeli í samsettri meðferð, má hækka skammtinn af capecitabíni varlega í 1250 mg/m² tvisvar á dag.

Börn

Notkun capecitabíns 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 Capecitabine Accord filmuhúðaðar töflur heilar með vatni innan 30 mínútna eftir máltíð. Ekki má mylja eða kljúfa Capecitabine Accord filmuhúðaðar töflur.

4.3 Frábendingar

- Saga um alvarleg og óvænt ofnæmisviðbrögð við flúórópýrimídín meðferð,
- Ofnæmi fyrir capecitabíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða flúórouracíli,
- Algjör skortur á díhýdrópýrimídín dehydrógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4),
- Meðganga og brjóstagjöf,
- Sjúklingar með alvarlega hvítfrumnafæð (leukopenia), daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð,
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi,
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín),
- Nýleg eða samhlíða meðferð með brívúdíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi milliverkanir).
- Ef frábending 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 elektrólýtatap skal bæta upp ef vessapurrd 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 leiðréttur og náðst hefur stjórn á undirliggjandi ástæðum eða þær leiðréttar. Gera skal aðlaganir á skömmtum sem nauðsynlegar eru vegna aukaverkana, eins og þurfa þykir (sjá kafla 4.2).

Handa-fótaheilkenni

Handa-fótaheilkenni, einnig þekkt sem handa-fótahúðviðbrögð eða palmar-plantar erythrodysesthesia eða útlímahörundroði vegna krabbameinslyfjameðferðar. Handa-fótaheilkenni af gráðu 1 einkennast 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 einkennast 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 einkennast 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 Capecitabine Accord.

Eituráhrif á hjarta

Greint hefur verið frá eituráhrifum á hjarta við meðferð með flúórópýrímidínum, þar á meðal hjartadrep, hjartaöng, hjartsláttartruflanir, hjartalost, skyndidauða og breytingar á hjartalínuriti (að meðtöldum örfáum 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 capecítabíni. 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 capecítabíni 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 capecítabíni 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 capecítabíns. Fylgjast ætti gaumgæfilega með blóðstorkusvörum (INR eða prótrombín tíma) hjá sjúklingum sem fá samhliða capecítabín og segavarnarmeðferð með kúmarínafleiðu til inntöku og skammtur af segavarnarlyfi stilltur í samræmi við hana (sjá kafla 4.5).

Brívúðín

Ekki má gefa brívúðín samhliða capecítabíni. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik eftir milliverkun þessara lyfja. A.m.k. 4 vikur þurfa að líða frá lokum meðferðar með brívúðíni þar til meðferð með capecítabíni hefst. Hefja má meðferð með brívúðíni 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af capecítabíni (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ef sjúklingum sem fá meðferð með capecítabíni er gefið brívúðín fyrir slysi á að grípa til fullnægjandi aðgerða til að draga úr eituráhrifum capecítabíns. Tafarlaus innlögn á sjúkrahús er ráðlögð. Grípa á til allra tiltækra aðgerða til að koma í veg fyrir altækar sýkingar og vökvaskort.

Skert lifrarstarfsemi

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

Dihýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) skortur

Virgni DPD er hraðatakmarkandi þáttur í niðurbroti 5-flúoróúracíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD-skort eru því í aukinni hættu á að fá flúorópýrimídíntengda eiturverkun, þ.m.t. munnbólga, niðurgangur, slímhúðarbólga, daufkyrningafæð og eituráhrif á taugar. Eituverkun í tengslum við DPD-skort kemur yfirleitt fram meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur eða eftir að skammtur er aukinn.

Algjör DPD-skortur

Algjör DPD-skortur er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% hjá hvítum). Sjúklingar með algjöran DPD-skort eru í mikilli hættu á að fá lífshættulega eða banvæna eiturverkun og mega ekki fá meðferð með Capecitabine Accord (sjá kafla 4.3).

DPD-skortur að hluta

Talið er að 3-9% hvíttra sé með DPD-skort að hluta til. Sjúklingar með DPD-skort að hluta til eru í aukinni hættu á alvarlegri og hugsanlega lífshættulegri eiturverkun. Íhuga skal minni upphafsskammt til að takmarka þessa eiturverkun. DPD-skort á að hafa í huga sem mælistærð sem á að reikna með ásamt öðrum venjubundnum mælingum þegar verið er að minnka skammta. Skammtaminnkun í upphafi getur haft áhrif á virgni meðferðar. Ef alvarleg eiturverkun kemur ekki fram má stækka skammtana sem koma í kjölfarið undir nákvæmu eftirliti.

Prófun á DPD-skorti

Ráðlagt er að framkvæma svipgerðar- og/eða arfgerðargreiningu áður en meðferð með Capecitabine Accord hefst þrátt fyrir óvissu varðandi ákjósanlegar prófunaraðferðir. Íhuga skal staðbundnar klínískar leiðbeiningar.

Arfgerðareinkenni DPD-skorts

Greining á mjög sjaldgæfum stökkbreytingum í DYPD geninu áður en meðferð hefst getur borið kennsl á sjúklinga með DPD-skort. 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 algjörum skorti eða skorti að hluta til á ensímvirgni DPD. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði geta einnig verið tengd aukinni hættu á alvarlegri eða lífshættulegri eiturverkun.

Vitað er að tiltekna arfhreinar eða arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasetinu (locus) (t.d. samsetningar afbrigðinna fjögurra með að minnsta kosti eina genasamsætu c.1905+1G>A eða c.1679T>G) geta valdið algjörum eða nær algjörum skorti á ensímvirkni DPD.

Sjúklingar með tiltekin arfblendin afbrigði DPYD (þ.m.t. c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á alvarlegum eituráhrifum þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimidínum.

Tíðni c.1905+1G>A, sem er arfblendin arfgerð með tilliti til DPYD-gensins, hjá sjúklingum af hvítum kynstofni er u.þ.b. 1%, tíðni c.2846A>T afbrigðisins er 1,1%, tíðni c.1236G>A/HapB3 afbrigðisins er 2,6-6,3% og tíðni c.1679T>G afbrigðisins er 0,07 til 0,1%.

Gögn um tíðni þessara fjögurra afbrigða DPYD hjá öðrum kynstofni en hvítum eru takmörkuð. Eins og er, er talið að DYPD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast ekki til staðar hjá fólki af afrískum (-amerískum) eða asískum uppruna.

Svipgerðareinkenni DPD-skorts

Fyrir svipgerðareinkenni DPD-skorts er ráðlagt að mæla gildi úracíls, sem er innrænt hvarfefni DPD, í blóði áður en meðferð hefst.

Hækkuð þéttni úracíls fyrir meðferð er tengd aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úracíls við skilgreiningu á algjörum og að hluta til DPD-skorti, skal miða við að magn úracíls í blóði ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml bendi til DPD-skorts að hluta til og tengist aukinni hættu á eiturverkun af völdum flúorópýrimidíns. Miða skal við að magn úracíls í blóði ≥ 150 ng/ml bendi til algjörs DPD-skorts og tengist hættu á lífhættulegri eða banvænni eiturverkun af völdum flúorópýrimidíns.

Fylgikvillar í augum

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

Alvarleg húðviðbrögð

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

Hjálparefni

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

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ekki má mylja eða kljúfa Capecitabine Accord filmuhúðaðar töflur. Ef sjúklingur eða umönnunaraðili kemst í snertingu við muldar eða klofnar Capecitabine Accord filmuhúðaðar 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 brívúdíns og flúorópýrimídína (t.d. capecítabín, 5-flúoróúracíl, tegafur), vegna hömlunar brívúdíns á virkni díhýdrópýrimídín dehydrógenasa. Þessi milliverkun, sem leiðir til aukinna eituráhrifa flúorópýrimídína, getur leitt til dauða. Því má ekki gefa brívúdín samhliða capecítabíni (sjá kafla 4.3 og 4.4). A.m.k 4 vikur verða að líða frá lokum meðferðar með brívúdíni þar til meðferð með capecítabíni er hafin. Hefja má meðferð með brívúdíni 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af capecítabíni.

Hvarfefni fyrir cytókróm 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/fólsýra

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 fólsýru við fólatskorti, vegna skyldleika milli fólínsýru og fólsýru.

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.

Oxalíplatin

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

Bevacízúmab

Ekki komu fram klínískt marktæk áhrif bevacízúmabs á lyfjahvarfabreytur capecítabíns eða umbrotsefna þess þegar oxalíplatin 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 á 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 erfðaefni 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 æxlun dýra, olli gjöf capecítabíns fósturvísisdauða og fósturskemmdum. Þessa má vænta þegar um afleiður flúórópýrímidíns 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 capecítabíns á frjósemi. Konur á barneignaraldri og karlar tóku aðeins þátt í lykilrannsóknum á capecítabíni 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

Capecítabín 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 eins lyfs meðferð með capecítabíni eða capecítabíni ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Öryggi eins lyfs meðferðar með capecítabíni við brjóstakrabbameini með meinvörpum, við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og sem stuðningsmeðferð 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 lækisfræðilega miklu máli voru meltingarfærtruflanir (einkum niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir og munnbólga), handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia), þreyta, þróttleysi, lystarleysi, eituráhrif á hjarta, aukin truflun á starfsemi nýrna hjá þeim sem eru með vanstarfsemi nýrna og segamyndun/segarek.

Listi yfir aukaverkanir, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem rannsóknarlæknir telur hugsanlega, líklega eða örlítið tengda capecítabíni lyfjagjöf eru taldar upp í töflu 5 fyrir capecítabín sem eins lyfs meðferð og í töflu 6 fyrir capecítabín gefið með mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Eftirfarandi fyrrisagnir 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 $< 1/100$), sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Capecítabín eins lyfs meðferð

Í töflu 5 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast capecítabíni sem eins lyfs meðferð og byggjast á öryggisupplýsingum sem teknar hafa verið saman úr þremur stórum klínískum rannsóknum með yfir 1900 sjúklingum (rannsóknir M66001, SO14695 og SO14796). Aukaverkanirnar hafa verið færðar í viðeigandi tíðniflokk samkvæmt heildartíðni úr úrtaksgreiningunni.

Tafla 5 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum á capecítabín eins lyfs meðferð.

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta lækisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir <i>(Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)</i>
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Herpes veirusýking, Nefkoksbólga, Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Graftarsótt, Þvagfærasýking, Húðbeðsbólga (cellulitis), Kokbólga, Hvítsveppasýking í munn, Inflúensa, Maga- og garnabólga, Sveppasýking, Sýking, Tannigerð	

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>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</i>	-	-	Fituvefsæxli	
<i>Blóð og eitlar</i>	-	Daufkyrningafæð, Blóðleysi	Daufkyrningafæð með hita, Blóðfrumnafæð, Kyrningafæð, Blóðflagnafæð, Hvítornafæð, Rauðalosblóðleysi, Hækkað INR (International normalised ratio)/lengdur prótrombintími	
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	-	Ofnæmi	Ofnæmisbjúgur (mjög sjaldgæf)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Lystarleysi	Vessaþurrð, Þyngdartap	Sykursýki, Kalíumskortur í blóði, Lystartruflun, Vannæring, Hækkun á þriglýseríðum í blóði	
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefnleysi, Þunglyndi	Ringlun, Ofsahræðsla, Depurð, Minnkuð kynhvöt	
<i>Taugakerfi</i>	-	Höfuðverkur, Svefnhöfgi, Sundl, Náladofi, Bragðskynstruflun	Málstol, Minnisleysi, Óregluhreyfing, Aðsvif, Jafnvægistruflanir, Snertiskynstruflanir, Útlægur taugakvilli	Eitrunarhvítvefsheilakvilli (toxic leukoencephalopathy) (kemur örsjaldan fyrir)
<i>Augu</i>	-	Aukin taramyndun, Tárubólga, Augnering	Minnkuð sjónskerpa, Tvísýni	Þrengsli í tágöngum (mjög sjaldgæf), hornhimnusjúkdómar (mjög sjaldgæf), glærubólga (mjög sjaldgæf), dílótt glærubólga (mjög sjaldgæf)
<i>Eyru og vöfundarhús</i>	-	-	Svimi, Eyrnaverkur	

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>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 djúpbláæðum, Háþrýstingur, Depilblæðingar, Lágþrýstingur, Hitasteypur, Útlimakuldi	
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	-	Mæði, Blóðnasir, Hósti, Nefrennsli	Segarek í lungum, Loftbrjóst, Blóðspýtingur, Astmi, Mæði við áreynslu	
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur, Uppköst, Ógleði, Munnbólga, Kviðverkir	Blæðing í meltingarvegi, Hægðatregða, Verkir í efri hluta kviðar, Meltingartruflanir, Uppþemba, Munnþurrkur	Þarmastífla, Skinuholsvökvi, Garnabólga, Magabólga, Kyngingartregða, Verkir í neðri hlutakviðar, Vélindabólga, Óþægindi í kviðarholi, Vélindabakflæði, Ristilbólga, Blóð í hægðum	
<i>Lifur og gall</i>	-	Gallrauðadreyri, Óeðlileg lifrarpróf	Gula	Lifrabilun (mjög sjaldgæf), gallteppulifrabólga (mjög sjaldgæf)

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>Húð og undirhúð</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)**	Útbrot, Hárlos, Hörundsroði, Húðþurrkur, Kláði, Dökkir blettir á húð (hyperpigmentation), Dröfnútbrot (rash macular), Húðflögnun, Húðbólga, Litarútfellingarkvillar (pigmentation disorder), Naglakvillar	Blöðrur, Húðsár, Útbrot, Ofsakláði, Ljósæmisviðbrögð, 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 þvaggæri</i>	-	-	Vatnsnýra, Þvaglos, Blóð í þvagi, Næturlþvagli, Hækkað kreatínín í blóði	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	-	-	Blæðingar frá leggöngum	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta, Þróttleysi	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)

Capecitabín í samsettri meðferð

Í töflu 6 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun capecitabíns 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 sáust **til viðbótar** við þær sem sáust í capecitabín eins lyfs meðferð eða **voru flokkaðar með hærri tíðni** en í capecitabín eins lyfs meðferð (sjá töflu 5). Sjaldgæfar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecitabín í samsettri meðferð eru í samræmi við aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecitabín í eins lyfs meðferð eða fyrir hitt lyfið í eins lyfs meðferð (í gögnum og/eða viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs).

Sumar af aukaverkunum eru algengar aukaverkanir hins lyfsins í samsettu meðferðinni (t.d. útlægur

skyntaugakvilli með dócetaxeli og oxalíplatíni, háþrýstingur með bevacízúmabi); samt sem áður er ekki hægt að útiloka versnun á einkennum með capecítabíni.

Tafla 6 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu capecítabín í samsettri meðferð **til viðbótar** við þær sem sáust í capecítabín eins lyfs meðferð eða voru **flokkaðar með hærri tíðni** en í capecítabín eins lyfs meðferð.

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 munni, Sýking í efri hluta öndunarveggar, Nefslímubólga, Inflúensa, ⁺ Sýking, Áblástur	
<i>Blóð og eitlar</i>	⁺ Daufkyrningafæð, ⁺ Hvítkornafæð, ⁺ Blóðleysi, ⁺ Hiti með daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð	Beinmergsbæling, ⁺ Daufkyrningafæð með hita	
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	Ofnæmi	
<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 tármyndun	Sjóntruflanir, Augnþurrkur, Augnverkur, Skert sjón, Þokusjón	
<i>Eyru og völungarhús</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	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Meltingarfæri</i>	Hægðateppa, Meltingartruflanir	Blæðing í efri hluta meltingarveggar, 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	
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Vöðvaþrautir, Liðverkir, Verkir í útlimum	Kjálkaverkir, Vöðvakippir, Kjálkastjærfi, Vöðvaslappleiki	
<i>Nýru og þvagsfæri</i>		Blóð í þvagi, Prótein í þvagi, Minnkuð nýrnaúthreinsun kreatínins, 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 einenni, ⁺ Hiti, Innrennslistengd viðbrögð, Viðbrögð á stungustað, Verkur á innrennslisstað, 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 capecítabín 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 capecítabín eins

lyfs meðferð (innifaldar eru rannsóknir á stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli, meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og meðferð á brjóstakrabbameini) og 63% tíðni sást í capecítabín /doxecetel arminum í meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrir capecítabín 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 capecítabín meðferð.

Heildargreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabín eins lyfs meðferð eða capecítabíni 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 capecítabíni hófst. Þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman voru eftirfarandi breytur tölfraðilega marktækt tengdar við aukna hættu á að þróa með sér handa-fótaheilkenni: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), minnkandi uppsafnaður capecítabín 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 skv. ECOG kvarða (0 á móti \geq 1).

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

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

Niðurstöður heildargreiningar 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 tölfraðilega 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 tölfraðilega 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 capecítabíns eins lyfs meðferð byggt á öryggisupplýsingum sem teknar hafa verið saman úr 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 samantekt öryggisupplýsinga úr 7 klínískum rannsóknum, hefur heilakvilli einnig verið tengdur notkun capecítabín eins lyfs meðferð 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 hópar

Aldraðir sjúklingar (sjá kafla 4.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga \geq 60 ára að aldri sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í eins lyfs 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 \geq 60 ára sem fengu capecítabín ásamt dócetaxeli varð oftast að stöðva meðferð vegna aukaverkana fyrr en hjá sjúklingum $<$ 60 ára.

Niðurstöður heildargreiningar 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 daufkyrningafæð.

Kyn

Niðurstöður heildargreiningar 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 daufkyrningafæð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í eins lyfs 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 fyrr (21% hættu 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 Ofskömmun

Aukaverkanir vegna bráðrar ofskömmunar eru meðal annars ógleði, uppköst, niðurgangur, slímbólga, erting og blæðing í meltingarvegi og beinmergsbæling. Meðferð vegna ofskömmunar byggist á viðeigandi lækisfræðilegum 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, pýrímidínhlíðstæður, 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 krabbameinsslíkönnum 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 deoxýridýlsýru 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 endaparmi

Eins lyfs meðferð með capecitabíni 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 sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (XACT rannsóknin; M66001). Í þessari rannsókn var 1987 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (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). Capecitabín 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 capecitabíni 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 tölfræðilegri 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/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku) í samsetningu með oxalíplatíni (130 mg/m² 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%).

Eins lyfs 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 meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² 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/m² leukóvorín í æð fylgt eftir með 425 mg/m² bólu 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 capecítabíns í samsetningu með oxalíplátíni eða oxalíplátíni og bevacízúmabi 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 bevacízúmabi og FOLFOX-4 og bevacízúmabi. Sjá meðferðaráætlun í töflu 7.

Tafla 7 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	200 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Leukóvorín á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti
	5-Flúoróúracíl	400 mg/m ² í bláæð hleðsluskammtur, og síðan 600 mg/m ² i.v. á 22 klst.	5-Flúoróúracíl í bláæð. 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	1000 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 versnunar sjúkdóms í heild hjá sjúklingahópnum sem var kjörgengur í rannsóknina og hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla (ITT) (sjá töflu 8). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 8). 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 versnunar 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 8. Greiningin á lifun án versnunar sjúkdóms á meðan á meðferð stóð studdi hins vegar ekki niðurstöður úr greiningunni á almennri lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun: áhættuhlutfall fyrir XELOX samanborið við FOLFOX-4 var 1,24 með 97,5% öryggisbil: 1,07 - 1,44. Þótt næmnigreining sýni að munur á skömmtunarskema og tímasetning á æxlismati hafi áhrif á greininguna á lifun án versnunar sjúkdóms á meðan á meðferð stendur, hefur ekki fundist fullnægjandi skýring á þessum niðurstöðum.

Tafla 8 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16967.

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)	
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 97,5%)
Mælistærð: Lifun án versnunar 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 versnunar 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 rannsökuð 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 (1000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m² á degi 1). Samsett meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecitabíni (1000 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 capecitabínvar 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 eitúráhrifa 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). Eitúráhrif 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 regimen (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 oftast var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI.

Montagnani *et al* notuðu niðurstöður úr þessum þremur ofantöldu rannsóknum til að framkvæma heildargreiningu á slembiröðduðum 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 capecítabíni tvisvar á dag í 14 daga + 250 mg/m² af írinótekani 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 bevacízumabi var tilkynnt um marktækt hærri tíðni niðurgangs, daufkyrningafæðar með hita og handa-fóta heilkennis en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI ásamt bevacízumabi 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 capecítabíns í byrjunarskömmunum 800 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írinótekani og bevacízumabi 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 capecítabíni 800 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld, írinótekani (200 mg/m² með 30 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízumabi (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 capecítabíni (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 bevacízumabi (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 9 Helstu niðurstöður um virkni fyrir AIO KRK rannsókn.

	XELOX + bevacízumab (ITT: N=127)	Breytt XELIRI+ bevacízumab (ITT: N= 120)	Áhættuhlutfall 95% öryggismörk P gildi
Lifun án versunar sjúkdóms eftir 6 mánuði			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Miðgildislengd lifunar án versunar sjúkdóms			
ITT	10,4 mánuðir	12,1 mánuðir	0,93
95% CI	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
Miðgildislengd heildarlifunar			
ITT	24,4 mánuðir	25,5 mánuðir	0,90
95% CI	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 samburðarrannsókn (NO16967) styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxalíplatíni 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 flúorópýrímídín meðferðaráætlun sem upphafsmeðferð slembiraðað í meðferð með XELOX eða FOLFOX-4. Sjá töflu 7 varðandi skammtaáætlun XELOX og FOLFOX-4 (án lyfleysu- eða bevacízumbabviðbótar). Sýnt var fram á að XELOX var ekki síðri en FOLFOX-4 hvað varðar lifun án versunar hjá sjúklingahópnum samkvæmt rannsóknaráætlun og hópnum sem áætlað er að meðhöndla (sjá töflu 10). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 10). 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 10.

Tafla 10 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 versunar 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 versunar 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 capecitabíns 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 versunar í greiningu skv. meðferð (per-protocol) (áhættuhlutfall 0,81; 95% öryggisbil 0,63 – 1,04). Miðgildi lifunar án versunar 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 versunar (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 capecitabíns 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 samfelld).
- 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 samfelld).

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 oxalíplatín var ekki síðra en skammtaáætlanir sem byggja á císplatíni (áhættuhlutfall 0,92; 95% öryggisbil 0,80 - 1,1) hvað varðar heildarlifun. Miðgildi heildarlifunar var 10,9 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt capecitabín og 9,6 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildi heildarlifunar var 10,0 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt císplatín og 10,4 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt oxalíplatín.

Capecitabín hefur einnig verið notað ásamt oxalíplatíni til meðferðar á langt gengnu magakrabbameini. Rannsóknir á capecitabín eins lyfs meðferð gefa til kynna að capecitabínsé 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 lyfs meðferð eða samsettri meðferð á krabbameini í meltingarfærum. Úrtaksgreiningin inniheldur 3097 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt capecitabín og 3074 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildisheildarlifun 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 heildarlifun var 0,94 (öryggisbil: 95%: 0,89; 1,00, p=0,0489) sem gefur til kynna að capecitabínmeðferð sé ekki lakari en 5-FU meðferð.

Brjóstakrabbamein

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

Gögn úr einni fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn styðja notkun capecítabíns með dócetaxeli til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum eftir að frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, þ.á m. antracýklín, hefur ekki borið árangur. Í þessari rannsókn var 255 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (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). Lifun var betri í samsetta capecítabín+ dócetaxel meðferðarhópnum (p=0,0126). Meðaltalslifun var 442 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildar svörunartíðnin í algjörlega slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 41,6% (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); p = 0,0058. Tími að versnun sjúkdómsins var betri hjá meðferðarhópnum sem var samtímis á capecítabíni + dócetaxeli (p=< 0,0001). Meðaltalstími að versnun voru 186 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Eins lyfs meðferð með capecítabíni eftir árangurslausa meðferð með taxönun,

krabbameinslyfjameðferð með antracýklíni og þar sem ekki er mælt með antracýklínmeðferð

Gögn úr tveimur fjölsetra II. stigs klínískum rannsóknum styðja notkun capecítabíns í eins lyfs meðferð hjá sjúklingum eftir að taxön og antracýklín innihaldandi krabbameinslyf hafa ekki borið árangur eða ekki er mælt með frekari antracýklín meðferð. Í þessum rannsóknum voru í heild meðhöndlaðir 236 sjúklingar með capecítabíni (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. Meðaltalslifun var 384 og 373 dagar.

Allar ábendingar

Heildargreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabín eins lyfs meðferð eða capecítabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að sjúklingar á capecítabíni sem fengu handa-fótaheilkenni höfðu lengri heildarlifun en sjúklingar sem ekki fengu handa-fótaheilkenni: miðgildi heildarlifunar 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 viðmiðunarlyfinu sem inniheldur capecítabín hjá öllum undirhópnum 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-flúóróúridín (5'-DFUR) mældar 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.

Frásög

Eftir inntöku frásogast capecítabín hratt og vel og er síðan að miklu leyti umbrotið í umbrotsefni 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 plasmáþétti á 14. degi (C_{max} í míkróg/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. $AUC_{0-\infty}$ 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 ensímviðkjun á 5'-DFUR á sér síðan stað af týmídín fosfórýlasa (ThyPase). Ensímín sem taka þátt í ensímviðkjunni 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 fosfórýlasa 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 díhýdrópýrímídín dehydrógenasa (DPD) í díhýdró-5-flúórúracíl (FUH₂) sem hefur mun minni eiturvirkni. Díhýdrópýrímídínasi klýfur pýrímídínhringinn svo til verður 5-flúóró-úreídóprópiónsýra (FUPA). Að endingu klýfur beta-úreídó-própiónasi FUPA í alfa-flúóró-beta-alanín (FBAL) sem hreinsast út í þvagi. Virkni díhýdrópýrímídín dehydrógenasa (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 capecítabíns á lyfjahvörf annaðhvort dócetaxels eða paclitaxels og öflugt sýndu engin áhrif af capecítabíni 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 capecítabín 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.

Sjúklingar með skerta 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 capecítabíns 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.

Sjúklingar með 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 almenna útsetningu fyrir 5'-DFUR (35% aukning á flatarmáli undir blóðþéttniferli 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 capecítabíni 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 capecítabín 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'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinnna skammta í cynomolgus öpum og músum, olli dagleg gjöf capecítabíns um munn dæmigerðum flúórópýrímidín eituráhrifum á meltingarfæri, eitil- og blóðmyndandi kerfi. Þessi eituráhrif voru afturkræf. Eituráhrif á húð sáust við notkun capecítabíns og einkenndust af hrörnandi/dvínandi breytingum. Capecítabín 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 capecítabíns til krabbameinsmyndunar sást ekki eftir tveggja ára rannsókn á músum.

Meðan á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi stóð sást skerðing á frjósemi hjá kvenmúsum sem fengu capecítabín, 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 fósturvísau 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 hómstrum 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 tilhneingingu til þess að vera jákvæð (*in vivo*).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Capecitabine Accord 150 mg og 500 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

vatnsfrír laktósi,
örkristallaður sellulósi (E460),
kroskarmellósi natríum,
hyprómellósi (E5),
magnesiumsterat

Töfluhúð

hyprómellósi (6cps),

talkúm,
títaníumtvíoxíð (E171),
rautt járnnoxíð (E172),
gult járnnoxíð (E172),

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

vatnsfrír laktósi,
örkristallaður sellulósi (E460),
kroskarmellósi natríum,
hyprómellósi (E5),
magnesíumsterat

Töfluhúð

hyprómellósi (6cps),
talkúm,
títaníumtvíoxíð (E171),

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ál/álþynnupakkningar

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

PVC/PVdC/álþynnupakkningar

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/álþynnupakkningar eða PVC/PVdC/álþynnupakkningar sem innihalda 30, 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 30, 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

PVC/PVdC/ál rifgataðar stakskammta þynnupakkningar sem innihalda 30, 60 eða 120 filmuhúðaðar töflur. Hver pakkning inniheldur 30 x 1, 60 x 1 eða 120 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á fyrirmælum varðandi örugga meðhöndlun frumuskemmandi efna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. apríl 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. Janúar 2017

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

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)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 150 mg filmhúðaðar töflur
capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa, sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
120 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðaðar töflur
60 x 1 filmhúðaðar töflur
120 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Capecitabine Accord 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. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 150 mg filmhúðaðar töflur
capecítabín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 300 mg filmhúðaðar töflur
capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig laktósa, sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
120 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðaðar töflur
60 x 1 filmhúðaðar töflur
120 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Capecitabine Accord 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

Capecitabine Accord 300 mg filmhúðaðar töflur
capecítabín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig vatnsfrían laktósa, sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
30 x 1 filmuhúðaðar töflur
60 x 1 filmuhúðaðar töflur
120 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Fyrnist:

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Capecitabine Accord 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
ÞYNNNA**

1. HEITI LYFS

Capecitabine Accord 500 mg filmhúðaðar töflur
capecítabín

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur
Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur
Capecitabine Accord 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 um lyfið.
- 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 Capecitabine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Capecitabine Accord
3. Hvernig nota á Capecitabine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Capecitabine Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Capecitabine Accord og við hverju það er notað

Capecitabine Accord tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „frumueyðandi lyf“ sem stöðva vöxt krabbameinsfrumna. Capecitabine Accord 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).

Capecitabine Accord er notað til meðferðar á krabbameini í ristli, endaþarmi, maga eða brjóstum. Auk þess er Capecitabine Accord notað til að koma í veg fyrir að krabbamein í ristli komi upp að nýju eftir að allt æxlið hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð.

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

2. Áður en byrjað er að nota Capecitabine Accord

Ekki má taka Capecitabine Accord

- 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 óeðlilega mikil viðbrögð gagnvart lyfinu,
- ef þú hefur áður fengið alvarleg viðbrögð við meðferð með flúorópýrimídínum (hópur krabbameinslyfja, meðal annars flúoróúracíl),
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti,
- ef þú ert með mjög lágan fjölda hvíttra blóðkorna eða blóðflagna í blóðinu (hvítkornafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð),
- ef þú ert með alvarleg lifrar- eða nýrnnavandamál,
- ef þú veist að þú ert með algjöran skort á ensíminu díhýdrópýrimídín dehydórogenasa (DPD) (algjör DPD-skortur),
- ef þú tekur eða hefur tekið brívúðin 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 Capecitabine Accord er notað ef um er að ræða:

- þekkta skerta virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehydrosenasa (DPD),
- fjölskyldumeðlim sem er með skerta eða enga virkni ensímsins díhýdrópýrímídín dehydrosenasa (DPD),
- lifrar- eða nýrnasjúkdóma,
- hjartavandamál (t.d. óreglulegan hjartslátt) eða verk fyrir brjósti, í kjálka og baki í kjölfar líkamlegs álags eða af völdum kvilla tengdum blóðflæði til hjartans,
- sjúkdóma í heila (t.d. krabbamein sem borist hefur í heila) eða taugaskemmdir (taugakvilla),
- kalsíumójafnvægi (kemur fram í blóðrannsókn),
- sykursýki,
- vangetu til að halda fæðu eða vökva í líkamanum vegna alvarlegrar ógleði og uppkasta,
- niðurgang,
- vessaþurrð, fyrr eða nú,
- of mikið eða of lítið af jónum í blóðinu (ójafnvægi blóðsalta, kemur fram við blóðrannsókn),
- sögu um augnkvilla, þar sem nauðsynlegt gæti verið að fylgjast vel með augum,
- alvarleg húðviðbrögð.

DPD-skortur:

DPD-skortur er arfgengt ástand sem tengist yfirleitt ekki heilsufarsvandmálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD-skort og færð Capecitabine Accord, ert þú í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Ráðlagt er að þú sért prófuð/prófaður fyrir DPD-skorti áður en meðferð hefst. Ef þú ert með enga virkni ensímsins átt þú ekki að fá Capecitabine Accord. Ef virkni ensímsins er skert hjá þér (skortur að hluta til) gæti lækningin ávísað minni skammti. Ef niðurstöður prófana á DPD-skorti eru neikvæðar geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir samt sem áður komið fram.

Börn og unglingar

Capecitabine Accord er ekki ætlað börnum og unglungum. Ekki má gefa börnum og unglungum Capecitabine Accord.

Notkun annarra lyfja samhliða Capecitabine Accord

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

Þú mátt ekki nota brívúðin (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 brívúðin þarft þú að bíða í a.m.k. 4 vikur eftir að þú hættir að taka brívúðin áður en þú byrjar að taka capecítabín. Sjá einnig kaflann “Ekki má taka Capecitabine Accord”.

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

- þvagsýrugigtarlyf (allópúrínól),
- blóðþynnningarlyf (kúmarín, warfarín),
- lyf gegn flogum eða krömpum (fenýtóín),
- lyf gegn krabbameini (interferón alfa),
- geislameðferð og tiltekin lyf til þess að meðhöndla krabbamein (fólínsýru, oxalíplatín, bevacízumab, císplatín, írínótekan),
- lyf notuð til meðferðar á fólínsýruskortum.

Notkun Capecitabine Accord með mat eða drykk

Taka skal Capecitabine Accord inn ekki síðar en 30 mínútum eftir máltíð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

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 Capecitabine Accord ef um þungun eða grun um þungun er að ræða.

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti ef Capecitabine Accord er notað eða í 2 vikur eftir að notkun þess lýkur. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Capecitabine Accord 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 Capecitabine Accord stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Akstur og notkun véla

Capecitabine Accord getur valdið svima, ógleði eða þreytu. Því er mögulegt að Capecitabine Accord hafi áhrif á hæfni þína við akstur bifreiða eða stjórnun véla. Ekki aka ef þú finnur fyrir svima, ógleði eða þreytu eftir að lyfið er tekið.

Capecitabine Accord inniheldur laktósa

Þetta lyf inniheldur laktósa. Ef lækningurinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tiltekna sykrur áttu að hafa samband við lækninginn áður en þú tekur lyfið.

Capecitabine Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Capecitabine Accord

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

Capecitabine Accord skal aðeins ávísað af lækni með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Lækningurinn ákveður skammt og meðferð sem hentar handa þér sérstaklega. Skammturinn af Capecitabine Accord 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 (kvölds og morguns). 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.

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

Það er mögulegt að lækningurinn ákveði samsettan skammt af 150 mg og 500 mg töflum.

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

Capecitabine Accord 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

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

Þú gætir fengið eftirfarandi aukaverkanir ef þú tekur mun meira af capecitabíni en mælt er fyrir um: Ógleði eða uppköst, niðurgangur, bólga eða sáramyndun í meltingarvegi eða munni, verkur eða blæðing frá þörmum eða maga, eða beinmergsbæling (fækkun tiltekinna blóðfrumna). Láttu lækniinn vita tafarlaust ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Ef gleymist að taka Capecitabine Accord

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 lækniinn.

Ef hætt er að nota Capecitabine Accord

Engar aukaverkanir koma fram þegar inntöku capecitabíns er hætt. Ef verið er að nota kúmarín segavarnarlyf (inniheldur t.d. fenprófkúmon), getur lækniinn þurft að aðlaga skammt segavarnarlyfsins þegar notkun capecitabíns 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 Capecitabine Accord og hafðu samband við lækniinn ef einhver af eftirfarandi einkennum koma fram:

- **Niðurgangur:** Ef þú hefur hægðir 4 sinnum á dag umfram það sem þér er eðlilegt eða niðurgangur á nóttunni.
- **Uppköst:** Ef þú kastar upp oft 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 á höndum og/eða fótum.
- **Hiti eða sýking:** Ef hitinn er 38°C eða hærra eða önnur merki eru um sýkingu.
- **Verkur fyrir brjóst:** 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 öndunarferum (t.d. berkjubólgu) og/eða hita.
- **Ofnæmisbjúgur:** Leitið lækniástoðar þegar í stað ef vart verður við einhver af eftirtöldum einkennum – þú gætir þurft á bráðameðferð að halda: Bólga, einkum í andliti, vörum, tungu eða hálsi sem veldur kyngingar- eða öndunarörðugleikum, kláði og útbrot. Þetta geta verið einkenni um ofnæmisbjúg.

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 þó tafarlaust hafa samband við lækniinn. Hann mun hugsanlega byrja meðferðina að nýju með minni skammti.

Ef alvarleg munnbólga (sár í munni og/eða hálsi), slímhúðarbólga, niðurgangur, daufkyrningafæð (aukin hætta á sýkingum) eða eitúráhrif á taugar koma fram meðan á fyrstu meðferðarlotu 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 fingrafaramynd til að bera kennsl á sjúklinga.

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

- kviðverkir
- útbrot, þurr húð eða kláði
- þreyta
- lystarleysi

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

Aðrar aukaverkanir eru:

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

- Fækkun hvítra eða rauðra blóðkorna (kemur fram á prófum)
- vökvatap, þyngdartap
- svefnleysi, þunglyndi
- höfuðverkur, syfja, svimi, afbrigðileg tilfinning í húð (dofi eða smástingir), breytt bragðskyn
- erting í augum, aukin tármyndun, augnroði (tárubólga)
- segabláæðabólga
- mæði, blóðnasir, hósti, nefrennsli
- frunsur eða aðrar herpes sýkingar
- sýkingar í lungum eða öndunarvegum (t.d. lungnabólga eða berkjubólga)
- þarmablæðing, hægðatregða, verkur í efri hluta kviðar, meltingartruflanir, uppþemba munnþurrkur
- húðútbrot, hárlos, húðroði, húðþurrkur, kláði, mislitun húðar, húðeyðing, húðbólga, naglakvilli
- verkir í liðum eða útlimum, fyrir brjósti eða baki
- hiti, þroti í útlimum, vanlíðan
- vandamál tengd lifrarstarfsemi (koma fram í blóðrannsóknunum) og hækkun gallrauða í blóði (skilst út um lifur)

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

- blóðsýking, þvagfærasýking, húðsýking, sýking í nefi og hálsi, sveppasýkingar (meðal annars í munn), flensa, maga- og þarmabólga, tannkýli
- þykkildi undir húð (fituæxli)
- fækkun blóðfrumna, svo sem blóðflagna, þynning blóðs (kemur fram á prófum)
- ofnæmi
- sykursýki, kalíumlækkun í blóði, vannæring, hækkun þríglýseríða í blóði
- ruglástand, felmtursköst, geðlægd, kyndeyfð
- talerfiðleikar, skert minni, skortur á samhæfingu hreyfinga, jafnvægisröskun, yfirlið, taugaskemmd (taugakvilli) og skynttruflanir
- þokusýn eða tvísýni
- svimi, verkur í eyra
- óreglulegur hjartsláttur og hjartsláttarónot (sláttarglöp), verkur fyrir brjósti og hjartaáfall (stífluflegsmyndun)
- blóðtappi í djúpbláæð, hár eða lágur blóðþrýstingur, hitakóf, kuldi í útlimum, fjólubláir blettir á húð
- blóðtappi í æðum lungna (lungnasegarek), samfallið lunga, hóstað upp blóði, astmi, mæði við áreynslu
- þarmastífla, vökvasöfnun í kvið, bólga í smáþörmum og ristli, maga eða vélinda, verkur í neðri hluta kviðar, óþægindi í kvið, brjóstsviði (bakflæði úr maga), blóð í hægðum
- gula (gulnun húðar og augna)
- sára- og blöðrumyndun á húð, viðbrögð húðar við sólarljósi, roði í lófum, bólgur eða verkir í andliti
- bólgur eða stífleiki í liðum, beinverkir, máttleysi eða stífleiki í vöðvum

- vökvasöfnun í nýrum, aukin tíðni þvagláta að næturlagi, þvagleki, blóð í þvagi, aukning kreatínins í blóði (merki um nýrnakvilla)
- óvenjuleg blæðing frá leggöngum
- bólgur (bjúgur), kuldahrollur og stirðnun

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

- þrenging eða stífla í táragöngum (þröng í tárarásum)
- lifrabíllun
- bólgga sem leiðir til starfstruflunar eða hindrunar gallseytis (gallteppulifrabólga)
- tilteknar breytingar í hjartarafriti (QT lenging)
- tilteknar gerðir hjartsláttartruflana (þar með talið sleglatif, *torsade de pointes* og hægsláttur)
- bólgga í augum sem veldur augnverk og mögulega sjónvandamálum
- bólgga í húð sem veldur rauðum hreistruðum blettum vegna sjúkdóms í ónæmiskerfi
- bólgga, einkum í andliti, vörum, tungu eða hálsi, kláði og útbrot (ofnæmisbjúgur)

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

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

Sumar af þessum aukaverkunum eru algengari þegar capecitabín er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við krabbameini. Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við þessar aðstæður eru eftirfarandi:

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

- lækkun natríums, magnesíums eða kalsíums í blóði, blóðsykurshækkun
- taugaverkir
- ýl eða suð í eyrum (eyrnasuð), heyrnartap
- bláæðabólga
- hiksti, raddbreytingar
- verkir eða breytt/óeðlileg tilfinning í munni, verkur í kjálka
- aukin svitamyndun, nætursviti
- vöðvakrampi
- erfiðleikar við þvaglát, blóð eða prótín í þvagi
- mar eða viðbrögð á stungustað (af völdum lyfja sem gefin eru samtímis með inndælingu)

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 Capecitabine Accord

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP.

Ál/álþynnupakkningar:

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

PVC/PVdC/álþynnupakkningar (rifgataðar stakskammtapakningar):

Geymið við lægri 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

Capecitabine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er capecítabín
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af capecítabíni
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Vatnsfrír laktósi, kroskarmellósi natríum, hyprómellósi, örkrystallaður sellulósi, magnesíumsterat.
 - Töfluhúð (fyrir 150 mg): Hyprómellósi, titáníumtvíoxíð (E171), gult járnoxíð, rautt járnoxíð (E172), talkúm.
 - Töfluhúð (fyrir 300 mg): Hyprómellósi, titáníumtvíoxíð (E171), talkúm.
 - Töfluhúð (fyrir 500 mg): Hyprómellósi, titáníumtvíoxíð (E171), gult járnoxíð, rautt járnoxíð (E172), talkúm.

Lýsing á útliti Capecitabine Accord og pakkningastærðir

Capecitabine Accord 150 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 11,4 mm að lengd og 5,3 mm að breidd, ígrafnar með „150“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Capecitabine Accord 300 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, ílangar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 14,6 mm að lengd og 6,7 mm að breidd, ígrafnar með „300“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Capecitabine Accord 500 mg filmuhúðaðar töflur eru ferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, 15,9 mm að lengd og 8,4 mm að breidd, ígrafnar með „500“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Capecitabine Accord fæst í þynnupakkningum með 30, 60 eða 120 filmuhúðuðum töflum eða í rifgötuðum stakskammta þynnupakkningum með 30 x 1, 60 x 1 eða 120 x 1 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

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