

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20,69 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter er lyse ferskenfargede, 11.5 mm x 5.7 mm tabletter med bikonveks, oval form, merket med "150" på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kapecitabin er indisert som adjuvant behandling etter kirurgi hos pasienter med stadium III (Duke's stadium C) kolonkreft (se pkt. 5.1).

Kapecitabin er indisert som behandling ved metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).

Kapecitabin er indisert som førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platinum-basert regime (se pkt. 5.1).

Kapecitabin, i kombinasjon med docetaxel (se pkt. 5.1), er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoksisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin. Kapecitabin er også indisert som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kapecitabin skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Nøye overvåking under den første behandlingssyklusen anbefales for alle pasienter. Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke tolererbare bivirkninger observeres. Beregning av standard dose og redusert dose i hht kroppsoverflate for startdoser av kapecitabin på 1250 mg/m² og 1000 mg/m² er angitt i tabell 1 og 2.

Dosering

Anbefalt dosering (se pkt. 5.1):

Monoterapi

Kolon-, kolorektal- og brystkreft

Som monoterapi er anbefalt startdose for kapecitabin ved adjuvant behandling av kolonkreft, ved behandling av metastaserende kolorektalkreft, eller ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft

1250 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m²) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Adjuvant behandling for pasienter med type III kolonkreft er anbefalt i totalt 6 måneder.

Kombinasjonsterapi

Kolon-, kolorektal- og ventrikkelkreft

Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800-1000 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m² to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Inklusjon av bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin.

Pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon bør premedisineres i samsvar med preparatomtalen for cisplatin for å opprettholde adekvat hydrering og for anti-emeke, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oxaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oxaliplatin. Adjuvant behandling hos pasienter med kolonkreft stadie III anbefales i 6 måneder.

Brystkreft

I kombinasjon med docetaxel er anbefalt startdose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaxel gitt i dosen 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon hver 3 uke. Pasienter som får kapecitabin pluss docetaxel i kombinasjon bør premedisineres med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaxel, før docetaxel administreres.

Kapecitabin doseberegninger

Tabell 1 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1250 mg/m².

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

Tabell 2 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1000 mg/m².

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

Dosejusteringer under behandlingen

Generelt

Toksiske reaksjoner ved bruk av kapecitabin, kan behandles symptomatisk og/eller ved justering av dosen (behandlingsavbrudd eller dosereduksjon). Når dosen er blitt redusert, bør den ikke økes på et senere tidspunkt. For de bivirkninger som behandlende legen vurderer som lite sannsynlig å bli alvorlige eller livstruende, feks alopeci, endret smak, negl forandringer, kan behandlingen fortsette med samme dose uten reduksjon eller avbrudd. Pasienter som tar kapecitabin bør informeres om nødvendigheten av umiddelbart å avbryte behandlingen hvis toksisitet av moderat eller alvorlig grad oppstår. Kapecitabin-doser som er utelatt på grunn av bivirkninger skal ikke tas senere. Pasienten bør isteden fortsette den planlagte behandlingssyklusen. Følgende er anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger:

Tabell 3 Kapecitabin skjema for dosejustering (3 ukers syklus eller kontinuerlig behandling)

Toksisitet grader*	Doseendring i løpet av en behandlingssyklus	Dosejustering for neste syklus/dose (% av startdose)
• <i>Grad 1</i>	Fortsett/behold dosenivå	Fortsett/behold dosenivå
• <i>Grad 2</i>		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1	100 %
- 2. forekomst		75 %
- 3. forekomst		50 %
- 4. forekomst	Stopp behandlingen permanent	Ikke aktuelt
• <i>Grad 3</i>		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1	75 %
- 2. forekomst		50 %
- 3. forekomst	Stopp behandlingen permanent	Ikke aktuelt

Toksisitet grader*	Doseendring i løpet av en behandlingssyklus	Dosejustering for neste syklus/dose (% av startdose)
• <i>Grad 4</i>		
- 1. forekomst	Stopp behandlingen permanent eller avbryt behandlingen til symptomene er gått tilbake til grad 0-1, dersom legen har vurdert at behandlingen bør fortsette	50 %
- 2. forekomst	Stopp behandlingen permanent	Ikke aktuelt

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

Hematologi

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

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes i 3-ukers sykluser i kombinasjon med andre legemidler

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes i 3-ukers sykluser i kombinasjon med andre legemidler gjøres i hht tabell 3 over for kapecitabin og i hht gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet(ene).

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

Hvis det under en behandlingssyklus oppstår bivirkninger hvor behandlende lege vurderer at bivirkningen ikke er relatert til kapecitabin, skal behandlingen med kapecitabin fortsettes og dosen av det andre legemidlet justeres i henhold til aktuell preparatomtale.

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

Dette rådet gjelder ved alle indikasjoner og for alle spesielle pasientpopulasjoner.

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler gjøres i hht tabell 3 over for kapecitabin og i hht gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet/legemidlene.

Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Kapecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min [Cockcroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance $30\text{-}50 \text{ ml/min}$) er økt i forhold til

den totale populasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75 % av en startdose på 1250 mg/m². Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1000 mg/m². Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51-80 ml/min før behandlingen) er det ikke nødvendig med en justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2, 3 eller 4 bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående tabell 3. Hvis beregnet kreatinin clearance synker under behandlingen til en verdi under 30 ml/min, skal kapecitabin seponeres. Disse anbefalte dosejusteringene ved nedsatt nyrefunksjon gjelder både monoterapi og kombinasjonsterapi (se også pkt "Eldre" under).

Eldre

Ved kapecitabin som monoterapi er justering av startdosen ikke nødvendig. Imidlertid var grad 3 og 4 behandlingsrelaterte bivirkninger mer frekvente hos pasienter ≥60 år sammenliknet med yngre pasienter. Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (>65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenliknet med unge pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaxel:* det er observert økt forekomst av grad 3 eller 4 behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos pasienter på 60 år og over (se pkt 5.1). Det anbefales at startdosen med kapecitabin reduseres til 75 % (950 mg/m² 2 ganger daglig) hos pasienter på 60 år og eldre. Hvis ingen bivirkninger observeres hos pasienter ≥60 år som behandles med en redusert kapecitabin startdose i kombinasjon med docetaxel, kan kapecitabindosen forsiktig økes til 1250 mg/m² 2 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av kapecitabin i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller fluorouracil.
- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Hos pasienter med kjent dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming.
- Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min).
- Behandling med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin (se pkt. 4.5).
- Hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av legemidlene i kombinasjonsregimet, skal ikke det legemidlet benyttes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Diaré. Pasienter med alvorlig diare bør følges nøye og gis væske- og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Standard behandling for diaré (f.eks. loperamide) kan benyttes. NCIC CTC grad 2 diaré er definert som en økning på 4 - 6 avføringer/dag eller nattlig avføring, grad 3 diaré som en økning på 7 - 9 avføringer/dag eller inkontinens og malabsorpsjon. Grad 4 diaré er en økning på

≥ 10 avføringer/dag eller voldsom blodig diaré eller behov for parenteral støtteterapi. Dosereduksjon skal anvendes om nødvendig (se pkt. 4.2).

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

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

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

Grad 3 hånd-fot syndrom er fuktig hudavskalling, sårdannelse, blemmer og sterke smerter i hender og/eller føtter og/eller sterkt ubehag som gjør pasienten ute av stand til å arbeide eller utføre daglige aktiviteter. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-fot syndromet opptrer, bør behandlingen med kapecitabin avbrytes til symptomene er gått tilbake eller redusert til grad 1. Etter grad 3 hånd-fot syndrom, bør etterfølgende doser med kapecitabin reduseres. Når kapecitabin og cisplatin benyttes i kombinasjon anbefales ikke bruk av vitamin B6 (pyridoxin) som symptomatisk behandling eller sekundærprofylakse for hånd-fot syndrom, da det er publiserte rapporter som antyder at det kan redusere effekten av cisplatin. Det finnes noe bevis for at deksametason er effektiv som profylakse mot hånd fot syndrom hos pasienter som behandles med kapecitabin.

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

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

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

Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen, da disse sykdommene kan forverres under behandling med kapecitabin.

Kumarinderiverte antikoagulantia. I en legemiddel interaksjonsstudie var det en signifikant økning i middel AUC (+57 %) for warfarin etter en enkelt dose S-warfarin. Disse resultatene tyder på en interaksjon, sannsynligvis inhiberer capecitabin cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Hos pasienter som behandles samtidig med kapecitabin og orale kumarinbeslektede antikoagulantia bør koagulasjonsparametre (INR eller protrombintid) monitoreres nøye og antikoagulantidosen justeres deretter (se pkt 4.5).

Nedsatt leverfunksjon. På grunn av mangelen på sikkerhet og effekt data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon overvåkes nøye under behandling med kapecitabin. Dette er uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser.

Administrering av kapecitabin skal umiddelbart avbrytes hvis behandlingsrelaterte forhøyelser av bilirubin på $> 3.0 \times$ øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av transaminaser (ALAT, ASAT) på $> 2.5 \times$ øvre referanseverdi oppstår. Behandling med kapecitabin som monoterapi kan gjenopptas når bilirubin synker til $\leq 3.0 \times$ øvre referanseverdi eller hepatisk aminotransferase synker til $\leq 2.5 \times$ øvre referanseverdi.

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

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel. Sjelden, uventet, alvorlig toksisitet (f.eks. stomatitt, diaré, nøytropeni og nevrotoksitet) forbundet med 5-FU har blitt tilskrevet en mangel på DPD aktivitet. En forbindelse mellom nedsatt nivå av DPD og økt, potensiell fatal toksisk effekt av 5-FU kan derfor ikke utelukkes.

Pasienter med kjent DPD mangel skal ikke behandles med kapecitabin (se pkt. 4.3). Hos pasienter med uoppdaget DPD mangel behandlet med kapecitabin, kan livstruende toksisitet manifestert som akutt overdose forekomme (se pkt. 4.9). I tilfelle grad 2-4 akutt toksisitet, må behandling avbrytes umiddelbart inntil observert toksisitet avtar. Permanert seponering bør vurderes basert på klinisk vurdering av utbruddet, varighet og alvorlighet av observert toksisitet.

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

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

Hjelpestoffer. Da dette legemidlet inneholder vannfri laktose som hjelpestoff, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Interaksjon med andre legemidler

Cytokrom P450 2C9 substrater: Det har ikke blitt utført andre formelle interaksjonsstudier mellom legemidler, kapecitabin og andre CYP2C9 substrater, annet enn warfarin. Forsiktighet bør utvises når kapecitabin administreres sammen med 2C9 substrater (f.eks. fenytoin). Se også interaksjon med kumarinderiverte antikoagulantia under, og pkt. 4.4.

Kumarinderiverte antikoagulantia: Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødningstendenser er rapportert hos pasienter som behandles med kapecitabin samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Disse bivirkningene opptrådte flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av behandling med kapecitabin, og i enkelte tilfeller innenfor en måned etter avsluttet behandling. Behandling med kapecitabin økte AUC for S-warfarin med 57 % med en 91 % økning i INR verdi etter en enkelt 20 mg dose warfarin i en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie. Siden metabolismen av R-warfarin ikke var påvirket, tyder resultatene på at kapecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 og 3A4. Pasienter som får behandling med kumarinderiverte antikoagulantia samtidig med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for endringer i koagulasjonsparametrene (PT eller INR) og antikoagulantidosen justeres deretter.

Fenytoin: Økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin som i enkelte tilfeller resulterer i symptomer på fenytoinforgiftning er rapportert ved samtidig bruk av kapecitabin og fenytoin. Pasienter som

behandles med fenytoin sammen med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin.

Folinsyre/folsyre: En studie med kombinasjonsbehandling med folinsyre og kapecitabin indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til kapecitabin og dens metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til kapecitabin og dets toksisitet kan bli forsterket av folinsyre: Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin alene i intermitterende monoterapi er 3000 mg/m² per dag mens den er kun 2000 mg/m² per dag når kapecitabin kombineres med folinsyre (30 mg peroralt 2 ganger daglig). Den forsterkede toksisiteten kan være relevant når man bytter fra 5 FU/LV til et kapecitabin regime. Dette kan også være relevant ved tilskudd av folsyre mot folatmangel, på grunn av likheten mellom folinsyre og folsyre.

Sorivudin og analoger: En klinisk signifikant interaksjon mellom sorivudin og 5-FU, som et resultat av sorivudins inhibering av dihydropyrimidin dehydrogenase, er beskrevet. Interaksjonen, som fører til økt fluoropyrimidin toksisitet, er potensielt dødelig. Kapecitabin skal derfor ikke administreres samtidig med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin (se pkt. 4.3). Det må være et opphold på minst 4 uker mellom avsluttet behandling med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin, og oppstart av kapecitabin behandling.

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

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

Interferon alfa: Maksimum tolererte dose for kapecitabin var 2000 mg/m² per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m² per dag) sammenliknet med 3000 mg/m² per dag når kapecitabin ble brukt alene.

Stråleterapi: MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3000 mg/m² pr dag. Ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft, er MTD for kapecitabin 2000 mg/m² pr dag, enten man benytter et kontinuerlig regime eller gir daglig fra mandag til fredag gjennom en 6 ukers behandling med stråleterapi.

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

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

Interaksjon med mat

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling med kapecitabin. Dersom pasienten blir gravid under behandling med kapecitabin, må det gis informasjon om den potensielle faren fosteret utsettes for. Et effektivt prevensjonsmiddel bør brukes ved behandling.

Graviditet

Det er ikke gjort kliniske studier med kapecitabin på gravide kvinner. Det er imidlertid trolig at kapecitabin kan føre til fosterskader ved administrering til gravide kvinner. I reproduksjonstoksikologiske studier på dyr forårsaket administrering av kapecitabin embryoletalitet og teratogenitet. Dette er ventede effekter av fluoropyrimidin-derivater. Kapecitabin er kontraindisert hos gravide.

Amming

Det er ikke kjent om kapecitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Hos diegivende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dens metabolitter funnet i melken. Amming bør avsluttes ved behandling med kapecitabin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

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

Kapecitabin som monoterapi

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

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

Organklassesytem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Mindre vanlige Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	-	Herpes infeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon	Sepsis, urinveisinfeksjon, cellulitt, tonsillitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll	-
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	-	-	Lipom	-
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	-	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, økt INR/økt protrombintid	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet	-
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Anoreksi	Dehydrering, vekttap	Diabetes, hypokalemi, apettittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi	-
<i>Psykiatriske lidelser</i>	-	Søvnløshet, depresjon	Forvirring, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido	-
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	-	Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesier, smaksforstyrrelser	Afasi, nedsatt hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati	Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)
<i>Øyesykdommer</i>	-	Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet	Redusert synskarphet, dobbeltsyn	Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), punktkeratitt (sjelden)
<i>Sykdommer i øre og labrynt</i>	-	-	Vertigo, øresmerte	-
<i>Hjertesykdommer</i>	-	-	Ustabil angina, angina pectoris, myokard iskemi, atrieflimmer, arrytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner	Ventrikkelflimmer (sjelden), QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi (sjelden),

Organklassesystem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Mindre vanlige Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
				vasospasmer (sjelden)
Karsykdommer	-	Tromboflebitt	Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hettebølger, perifer kulde	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	-	Dyspné, epistakse, hoste, rhinoré	Lungeemboli, pneumotoraks, hemoptyse, astma, anstrengelsesdyspne	-
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme, stomatitt, abdominale smerter	Gastrointestinal blødning, forstoppelse, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, flatulens, munntørhet	Intestinal obstruksjon, ascites, enteritt, gastritt, dysfagi, smerter i nedre abdomen, øsofagitt, ubehag i magen, gastroøsofageal reflukssykdom, kolitt, blod i avføringen	-
Sykdommer i lever- og galleveier	-	Hyperbilirubinemi, unormale leverfunksjon- sprøver	Gulsoff	Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)
Hud- og underhuds- sykdommer	Palmar plantar erythro- dysestesi syndrom	Utslett, alopesi, erytematøst utslett, tørr hud, pruritus, hyperpigmentering av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer, neglesymptomer	Blemmer, sår i huden, utslett, urtikaria, fotosensitivitets- reaksjoner, palmar erytem, hovent ansikt, purpura, betennelsereaksjon i tidligere strålebehandlet område (volum)	Kutan lupus erythematosus (sjelden), alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	-	Smerter i ekstremitetene, ryggsmerter, artralgi	Hovne ledd, beinsmerter, ansiktsmerter, stivhet i muskulaturen, svakhet i muskulaturen	-
Sykdommer i nyre- og urinveier	-	-	Hydronefrose, urininkontinens, hematuri, nokturni, økt kreatinin i blodet,	-
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	-	-	Vaginal blødning	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	Fatigue (tretthet), asteni	Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystmerter	Ødemer, frysninger, influenzalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur	-

Kapecitabin ved kombinasjonsterapi

Tabell 5 lister opp bivirkninger forbundet med kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer i flere indikasjoner basert på sikkerhetsdata fra over 3000 pasienter. Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe (svært vanlig eller vanlig) i henhold til høyeste forekomst sett i en av de viktige kliniske studiene og ble kun tatt med når de ble sett **i tillegg til** de som er sett med

kapecitabin som monoterapi eller plassert i **en høyere frekvensgruppe** sammenliknet med kapecitabin som monoterapi (se tabell 4). Sjeldne bivirkninger rapportert for kapecitabin kombinasjonsterapi er i samsvar med de bivirkninger som er rapportert for kapecitabin som monoterapi eller rapportert for monoterapi med kombinasjonslegemidlet (i litteratur og/eller respektive preparatomtaler).

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

Tabell 5 Oppsummering av behandlingsrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med kapecitabin i kombinasjon med cisplatin **i tillegg til** de som ble observert ved kapecitabin som monoterapi, eller plassert i **en høyere frekvensgruppe** sammenliknet med kapecitabin som monoterapi.

Organklassesystem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	-	Herpes zoster, urinveisinfeksjon, oral candidose, øvre luftveisinfeksjon, rinitt, influensa, +infeksjon Oral herpes	-
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	+Nøytropeni, +leukopeni +anemi, +nøytropen feber, trombocytopeni	Benmargssuppresjon, +febril nøytropeni	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	-	Hypersensitivitet	-
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Nedsatt appetitt	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyperglykemi	-
<i>Psykiatriske lidelser</i>	-	Søvnproblemer, angst	-
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Parestesi, dysestesi, perifer nevropati, perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, hodepine	Neurotoksisitet, tremor, neuralgi, hypersensitivetsreaksjon, hypoestesi	-
<i>Øyesykdommer</i>	Økt tåreutskillelse	Synsforstyrrelser, tørre øyne, øyesmerter, svekket syn, tåkesyn	-
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	-	Tinnitus, hypoacusis	-
<i>Hjertesykdommer</i>	-	Atrieflimmer, hjerteiskemi/infarkt	-
<i>Karsykdommer</i>	Ødemer i nedre ekstremiteter, +emboli og trombose	Flushing, hypertensiv krise, hypotensjon, hetetokter, flebitt	-
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Sår hals, farynx dysestesi	Hikke, faryngolaryngeal smerte, dysfoni	-
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse, dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, munnsår, gastritt, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks sykdom, oral smerte, dysfagi, rektal blødning, smerte i nedre abdomen, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypoestesi, ubehag i abdomen	-

Organklassesystem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
Sykdommer i lever- og galleveier	-	Unormal leverfunksjon	-
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, neglsykdom	Hyperhidrose, erytematøst utslett, urtikaria, nattesvette	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter	Smerte i kjeven, muskelspasmer, trismus, muskelsvakhet	-
Sykdommer i nyre og urinveier	-	Hematuri, proteinuri, redusert nyrekreatininclearance, dysuri	Akutt nyresvikt sekundært til dehydrering (sjelden)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, svakhet, +letargi, varmeintoleranse	Inflammasjon i slimhinner, smerter i lem, smerter, frostanfall, brystsmerter, influensa-liknende sykdom, +feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet	-
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	-	Kontusjon	-

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hånd-fot syndrom (se pkt. 4.4)

For kapecitabindosen på 1250 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 53 % til 60 % av alle grader av HFS i studier med kapecitabin som monoterapi (består av studier i adjuvant terapi i kolonkreft, behandling av metastatisk kolorektalkreft og behandling av brystkreft) og det ble observert en frekvens på 63% i kapecitabin/docetaxel armen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabindosen på 1000 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 22 % til 30 % av alle grader av HFS ved kapecitabin kombinasjonsterapi.

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

Diaré (se pkt. 4.4)

Kapecitabin kan gi diaré, noe som har blitt observert hos opptil 50 % av pasientene.

Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde følgende co-variater en statistisk signifikant forbindelse med med økt risiko for å utvikle diaré: økende kapecitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (10 års alderstillegg), og hunnkjønn.

Følgende co-variater hadde en statistisk signifikant forbindelse med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabindose (0,1*kg) og økende reaktiv doseintensitet i de første seks ukene.

Kardiotoksisitet (se pkt. 4.4)

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

Encefalopati

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

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin som monoterapi og en analyse fra pasienter behandlet med kapecitabin pluss docetaxel kombinasjonsterapi viste en økt forekomst av behandlingsrelaterte grad 3 og 4 bivirkninger og behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år. Pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin pluss docetaxel fikk også oftere seponert behandlingen tidlig på grunn av bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år.

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

Kjønn

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Manifestasjoner av akutt overdosering inkluderer kvalme, brekninger, diaré, mucositt, gastrointestinal irritasjon og blødning og benmargssuppresjon. Medisinsk behandling av overdose bør inkludere vanlig

terapeutisk intervensjon og støttebehandling som retter seg mot å korrigere de kliniske symptomene og forhindre mulige komplikasjoner som følge av disse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01B C06

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

Det er holdepunkter for at metabolismen av 5-FU i den anabolske kjeden blokkerer metyleringen av desoksyuridylysyre til tymidylysyre og derved interfererer med deoksyribonukleinsyresyntesen (DNA syntesen). Inkorporeringen av 5-FU medfører også hemming av RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledeling og cellevekst, virker 5-FU muligens ved å skape et underskudd av tymidin som provoserer fram ubalansert vekst og død av en celle. Virkningen av DNA og RNA deprivasjon er tydeligst på de celler som prolifererer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Kolon og kolorektalkreft

Monoterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruk av kapecitabin for adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft (X-ACT studien; M66001). I denne studien ble 1987 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og gitt som 3 ukers sykluser i 24 uker) eller 5-FU og leukovorin (Mayoklinikk regimet: 20 mg/m² leukovorin iv etterfulgt av 425 mg/m² iv bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver dag i 28 dager, i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med iv 5-FU/LV målt som sykdomsfri overlevelse i per protokoll populasjonen (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80-1,06). I hele den randomiserte populasjonen viste testene for differanse mellom kapecitabin og 5-FU/LV hazard ratios på 0,88 (95 % KI 0,77-1,01, p=0,068) og 0,86 (95 % KI 0,74-1,01; p=0,060) for henholdsvis sykdomsfri- og total overlevelse. Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet var 6,9 år. I en planlagt multivariat Cox analyse ble kapecitabin vist å være superior sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var spesifisert på forhånd i den statistiske analyseplanen for inklusjonen i modellen: alder, tid fra operasjon til randomisering, kjønn, CEA (Carsinoembryonalt antigen) nivå ved baseline, lymfeknuter ved baseline og land. I hele den randomiserte populasjonen ble det vist at kapecitabin er superior sammenlignet med 5-FU/LV for sykdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95% KI 0,739 - 0,976; p=0,0212) og likedan for total overlevelse (hazard ratio 0,828; 95% KI 0,705 - 0,971; p= 0,0203).

Kombinasjonsterapi ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase 3-studie med pasienter med fase III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oxaliplatin (XELOX) for den adjuvante behandlingen av pasienter med kolonkreft (NO16968 studien). I denne studien ble 944 pasienter randomisert til 3-ukers-sykluser i 24 uker med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode) i kombinasjon med oxaliplatin (130 mg/m² intravenøs infusjon over 2 timer på dag 1 hver tredje uke); 942 pasienter ble randomisert til bolus 5-FU og leukovorin. I den primære analysen for DFS i ITT-populasjonen, viste det seg at XELOX var signifikant superior til 5-FU/LV (HR=0,80, 95% KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Den treårige DFS-raten var 71% for XELOX versus 67% for 5-FU/LV. Analysen for det andre endepunktet av RFS støtter disse resultatene med en HR på 0.78 (95% KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) for XELOX vs. 5-FU/LV.

XELOX viste en trend overfor superior totaloverlevelse med en HR på 0,87 (95% KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) som overføres til 13% reduksjon i risikoen for død. Raten på 5 år totaloverlevelse var 78% for XELOX versus 74% for 5-FU/LV. De effektive data er basert på median observasjonstid på 59 måneder for totaloverlevelse og 57 måneder for DFS. Raten som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger var høyere i XELOX kombinasjonsterapi-armen (21%) sammenlignet med 5-FU/LV monoterapi-armen (9%) i ITT-populasjonen.

Monoterapi med kapecitabin ved metastaserende kolorektalkreft

Data fra to identisk tilrettelagte, randomiserte, kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av en ukes pause, og gitt som 3-ukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m² leukovorin i.v. etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m² i.v. på dag 1 til 5, hver 28. dag). Responsratene i den randomiserte populasjonen var i hht. utprøvers vurdering 25,7 % (kapecitabin), versus 16,7 % (Mayo regime), p<0,0002. Median tid til progresjon var 140 dager (kapecitabin) versus 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (kapecitabin) versus 391 dager (Mayo regime). Det er for tiden ingen data for kapecitabin som monoterapi ved kolorektalkreft sammenlignet med førstelinje kombinasjons behandling.

Kombinasjonsterapi ved førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

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

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdose	Skjema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² iv 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uke
	Leukovorin 5-Fluorouracil	200 mg/m ² iv 2 timer 400 mg/m ² iv bolus, fulgt av 600 mg/m ² iv 22 timer	Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke 5-fluorouracil iv bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg iv 30-90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² iv 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3 uke
	Kapecitabin	1000 mg/m ² oralt to ganger daglig	Kapecitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (fulgt av 1 uke uten behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7.5 mg/kg iv 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-Fluorouracil: iv bolus injeksjon umiddelbart etter Leukovorin			

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

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

PRIMÆRANALYSE			
XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP*:N=967; ITT**:N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*:N=967; ITT**:N=1017)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGERE 1 ÅRS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

I en randomisert, kontrollert fase III-studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1000 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n=410) eller kombinasjonsbehandling (n=410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m² på dag 1), og tredje linje kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) og oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) pluss oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Alle behandlingssykler ble administrert med 3 ukers intervaller. Ved førstelinjebehandling var median progresjonsfri overlevelse i "intent-to-treat" populasjonen 5,8 måneder (95% KI 5,1 - 6,2 måneder) for kapecitabin som monoterapi og 7,8 måneder (95% KI 7,0 - 8,3 måneder; p=0,0002) for XELIRI. Dette ble imidlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenliknet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 100 mg/m² to ganger daglig på dagene 1 til 14 i en treukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den største studien (BICC-C) ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141), i tillegg til randomisert i dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Median PFS var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL (p =

0,004, for sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI ($p = 0,015$). Median totaloverlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mFOL (p = 0,09), og 18,9 måneder for XELIRI ($p = 0,27$). Pasienter behandlet med XELIRI opplevde stor gastrointestinal toksisitet sammenlignet med FOLFIRI (diaré 48 % og 14 % for henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

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

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

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

Data fra en randomisert klinisk studie (Souglakos et al. 2012), som sammenlignet FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikante forskjeller i PFS eller totaloverlevelse mellom behandlingene. Pasientene ble randomisert til å få enten FOLFIRI pluss bevacizumab (Arm-A, $n = 167$) eller XELIRI pluss bevacizumab (Arm-B, $n = 166$). For Arm-B besto XELIRI-regimet av kapecitabin 1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager + irinotekan 250 mg/m² på dag 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder, $p = 0,64$, totaloverlevelse 25,7 og 27,5 måneder, $p = 0,55$ og svarprosent 45,5 og 39,8 %, $p = 0,32$, for henholdsvis FOLFIRI-Bev og XELIRI-Bev. Pasienter behandlet med XELIRI + bevacizumab rapporterte om en signifikant høyere forekomst av diaré, febril nøytropeni og hånd-fot hudreaksjoner enn pasienter behandlet med FOLFIRI + bevacizumab, med signifikant økt forekomst av behandlingsforsinkelser, dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase II studie (AIO KRK 0604) støtter bruk av kapecitabin med en startdose på 800 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI-regime med kapecitabin (800 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). 127 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). Etter en gjennomsnittlig varighet på oppfølging av studiepopulasjonen på 26,2 måneder, var behandlingsresponsen som vist i under:

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK studien

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

Kombinasjonsterapi ved andrelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie (NO16967) støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oxaliplatin som andrelinjebehandling ved metastaserende kolorektalkreft. I denne studien ble 627 pasienter med metastaserende kolorektalt karsinom, som tidligere hadde fått behandling med irinotecan i kombinasjon med et fluorpyrimidin regime som førstelinjebehandling, randomisert til behandling med XELOX eller FOLFOX-4. For doseringsskjema av XELOX og FOLFOX-4 (uten tillegg av placebo eller bevacizumab), refereres til tabell 6. XELOX ble demonstrert å være non-inferior til FOLFOX-4 med hensyn på progresjonsfri overlevelse i per-protokoll populasjonen og i "intent-to-treat" populasjonen (se tabell 9). Resultatene indikerer at XELOX er ekvivalent med FOLFOX-4 med hensyn på total overlevelse (se tabell 9). Median oppfølgingstid ved tidspunktet for primær analyse i "intent-to-treat" populasjonen var 2,1 år; data fra analyser etter ytterligere 6 måneders oppfølging er også inkludert i tabell 9.

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

PRIMÆRANALYSE			
XELOX (PPP*:N=251; ITT**:N=313)		FOLFOX-4 (PPP*:N=252; ITT**:N=314)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Total overlevelse			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGERE 6 MÅNEDERS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (95% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Total overlevelse			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	383	1,02 (0,86; 1,21)

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

Fremskreden ventrikkeltkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling av fremskreden ventrikkeltkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon hver tredje uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til 5-FU (800 mg/m² per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver tredje uke) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1, hver tredje uke). Kapecitabin i kombinasjon med cisplatin var non-inferior til 5-FU i kombinasjon med cisplatin målt som progresjonsfri overlevelse i per protokoll analysen

(hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63-1,04). Medianen for progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). "Hazard ratio" for overlevelse (total overlevelse) var like med "hazard ratio" for progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Medianen for overlevelse var 10,5 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

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

- ECF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oxaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oxaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).

Primær effektanalyse i per protokoll populasjonen viste non-inferiority i total overlevelse for **capecitabine versus** 5-FU-baserte regimer (hazard ratio 0,86; 95 % KI 0,8 - 0,99) og for **oxaliplatin versus** cisplatin-baserte regimer (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80 til 1,1). Medianen for total overlevelse var 10,9 måneder for capecitabin-baserte regimer og 9,6 måneder for 5-FU baserte regimer. Medianen for total overlevelse var 10,0 måneder for cisplatin-baserte regimer og 10,4 måneder for oxaliplatin-baserte regimer.

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

Kolon, kolorektal og fremskreden ventrikkelkreft: meta-analyse

En meta-analyse av seks kliniske studier (studiene SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) støtter bruk av kapecitabin i stedet for 5-FU ved mono- og kombinasjonsbehandling ved gastrointestinalkreft. Samleanalysen inkluderer 3097 pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 3074 pasienter behandlet med 5-FU regimer. Median total overlevelse var 703 dager (95% KI: 671; 745) hos pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 683 dager (95% KI: 646; 715) hos pasienter behandlet med 5-FU regimer. Hazard ratio for total overlevelse var 0,94 (95% KI: 0,89; 1,00, p=0,0489) som indikerer at regimer med kapecitabin er non-inferior med regimer som inneholder 5-FU.

Brystkreft

Kombinasjonsterapi med kapecitabin og docetaxel ved lokal avansert eller metastaserende brystkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studie ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode og docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kapecitabin + docetaxel gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaxel) vs. 352 dager (docetaxel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (kapecitabin+docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel som monoterapi); p=0,0058. Tid til progresjon var

lenger i kapecitabin + docetaxel kombinasjon gruppen ($p < 0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin+docetaxel) vs. 128 dager (docetaxel som monoterapi).

Monoterapi med kapecitabin når taksaner og antracyklininnholdende kjemoterapi ikke har effekt, og for pasienter hvor antracykliner ikke er indisert

Data fra to multisenter fase, II kliniske studier underbygger bruk av kapecitabin som monoterapi ved behandling av pasienter hvor taksaner og en antracyklinholdig kjemoterapi har sviktet eller hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studier ble totalt 236 pasienter behandlet med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 ganger daglig i 2 uker fulgt av 1 uke hvileperiode). Total objektiv responsrate (utprøvers vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andre studie). Median tid til progresjon var 93 og 98 dager. Median overlevelse var 384 og 373 dager.

Alle indikasjoner

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikel- og brystkreft) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet hånd-fot syndrom (HFS) hadde en lengre totaloverlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS; median totaloverlevelse 1100 dager (95 % KI 1007; 1200) vs 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet $502\text{--}3514 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. De parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-DFCR og 5'-DFUR var like. AUC for 5-FU var 30 %-35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske tilgjengelighet av 5-FU mer enn dose-proporsjonalt. Dette fordi den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

Absorpsjon

Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering og omdannes i stor utstrekning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin. Dette har kun mindre effekt på AUC for 5'-DFUR og AUC for etterfølgende metabolitt 5-FU. På dag 14 med kapecitabin, 1250 mg/m^2 , administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner ($C_{\max}$, $\mu\text{g/ml}$) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$, timer) var henholdsvis 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC $_{0-\infty}$ verdier ($\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Kapecitabin metaboliseres av hepatisk karboksylesterase til 5'-DFCR, som så omdannes til 5'-DFUR av cytidin deaminase, hovedsakelig lokalisert i leveren og tumorvev. Videre katalytisk aktivering av 5'-DFUR skjer ved hjelp av tymidin fosforylase (ThyPase). Enzymene som er involvert i den katalytiske aktiveringen finnes i tumorvev, men også i normalt vev, om enn vanligvis i mindre grad. Den sekvensielle enzymatiske biotransformasjonen av kapecitabin til 5-FU fører til høyere konsentrasjoner i tumorcellene. For kolorektale tumorer synes dannelsen av 5-FU hovedsakelig å være lokalisert til stromale tumorceller. Etter oral administrering av kapecitabin til pasienter med kolorektalkreft var forholdet mellom konsentrasjonen av 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstøtende vev 3,2 (rangert fra 0,9 til 8,0). Forholdet mellom 5-FU konsentrasjon i tumor og plasma

var 21,4 (rangert fra 3,9 til 59,9, n = 8), mens forholdet mellom friskt vev og plasma var 8,9 (rangert fra 3,0 til 25,8, n = 8). Tymidin fosforylase aktiviteten var 4 ganger høyere i primære kolorektal tumorer enn i tilstøtende normalt vev. I henhold til immunhistokjemiske studier synes tymidin fosforylase hovedsakelig å være lokalisert i stromale tumorceller.

5-FU nedbrytes ytterligere av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det betydelig mindre toksiske dihydro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihydropyrimidinase spalter deretter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Sist spalter β -ureido-propionase FUPA til α -fluoro- β -alanin (FBAL) som skilles ut i urin. Dihydropyrimidindehydrogenase-aktiviteten (DPD) er det hastighetsbegrensende steg. DPD mangel kan medføre økt toksisitet av kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eliminasjon

Halveringstiden i elimineringsfasen ($t_{1/2}$, timer) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var henholdsvis 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Kapecitabin og dens metabolitter utskilles hovedsakelig i urin; 95,5% av administrert kapecitabin gjenfinnes i urin. Fekal ekskresjon er minimal (2,6%). Hovedmetabolitten som skilles ut i urin er FBAL, som representerer 57% av den administrerte dosen. Omtrent 3% av den administrerte dosen skilles ut som uendret kapecitabin i urinen.

Kombinasjonsbehandling

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Etter kapecitabin-behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1250 mg/m² to ganger daglig, ble det gjort en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, "Karnofsky Performance Status", total bilirubin, serum albumin, ASAT og ALAT hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser: I henhold til en farmakokinetisk studie på cancerpasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon pga. levermetastaser kan kapecitabins biotilgjengelighet og eksponeringen for 5-FU økes sammenliknet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen farmakokinetiske data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

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

Eldre: Alder har ingen innflytelse på farmakokinetikken for 5'-DFUR og 5-FU i følge den populasjonsfarmakokinetiske analysen, som inkluderte pasienter i alderen 27 til 86 år, og som omfattet 234 (46%) pasienter som var 65 år eller eldre. AUC for FBAL økte med alderen (20% økning i alder fører til 15% økning i AUC for FBAL). Økningen skyldes trolig endringer i nyrefunksjon.

Etniske faktorer: Etter oral administrering av 825 mg/m² kapecitabin to ganger daglig i 14 dager, hadde japanske pasienter (n=18) ca. 36% lavere C_{max} og 24% lavere AUC for kapecitabin enn kaukasiske pasienter (n=22). Japanske pasienter hadde også ca 25% lavere C_{max} og 34% lavere AUC for FBAL enn kaukasiske pasienter. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er ukjent. Det var ingen signifikante forskjeller ved eksponering for andre metabolitter (5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering, viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter som er typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert for kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgusaper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1379 mg/m² dag).

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

Under standard fertilitetsstudier i mus ble det observert nedsatt fertilitet hos hunnmus som fikk kapecitabin. Denne effekten var imidlertid reversibel etter en periode uten legemiddel. I tillegg opptrådte det atrofiske og degenerative endringer i reproduksjonsorganene hos hannmus i en 13 ukers studie. Også disse effektene var reversible etter en periode uten legemiddel (se pkt. 4.6).

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

talkum (E553b)
vannfri laktose
krysskarmellosenatrium (E468)
hypromellose (E464)
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
magnesiumstearat (E572)

Tablettdrasjering:

hypromellose (E464)
titandioksid (E171)
laktosemonohydrat
makrogol
gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakning inneholdende 10 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder 60 filmdrasjerte tabletter (6 blistere á 10 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/831/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 68,95 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter er lyse ferskenfargede, 17.5 mm x 8.7 mm tabletter med bikonveks, oval form, merket med "500" på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kapecitabin er indisert som adjuvant behandling etter kirurgi hos pasienter med stadium III (Duke's stadium C) kolonkreft (se pkt. 5.1).

Kapecitabin er indisert som behandling ved metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).

Kapecitabin er indisert som førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platinum-basert regime (se pkt. 5.1).

Kapecitabin, i kombinasjon med docetaxel (se pkt. 5.1), er indisert til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoksisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin. Kapecitabin er også indisert som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kapecitabin skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Nøye overvåking under den første behandlingssyklusen anbefales for alle pasienter. Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke tolererbare bivirkninger observeres. Beregning av standard dose og redusert dose i hht kroppsoverflate for startdoser av kapecitabin på 1250 mg/m² og 1000 mg/m² er angitt i tabell 1 og 2.

Dosering

Anbefalt dosering (se pkt. 5.1):

Monoterapi

Kolon-, kolorektal- og brystkreft

Som monoterapi er anbefalt startdose for kapecitabin ved adjuvant behandling av kolonkreft, ved behandling av metastaserende kolorektalkreft, eller ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft

1250 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m²) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Adjuvant behandling for pasienter med type III kolonkreft er anbefalt i totalt 6 måneder.

Kombinasjonsterapi

Kolon-, kolorektal- og ventrikkelkreft

Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800-1000 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m² to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Inklusjon av et bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin.

Pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon bør premedisineres i samsvar med preparatomtalen for cisplatin for å opprettholde adekvat hydrering og for anti-emeke, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oxaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oxaliplatin. Adjuvant behandling hos pasienter med kolonkreft stadie III anbefales i 6 måneder.

Brystkreft

Som monoterapi er anbefalt startdose kapecitabin ved behandling av lokalavansert eller metastatisk brystkreft 1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode.

I kombinasjon med docetaxel er anbefalt dose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaxel gitt i dosen 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke. Pasienter som får kapecitabin pluss docetaxel i kombinasjon bør premedisineres med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaxel, før docetaxel administreres.

Kapecitabin doseberegninger

Tabell 1 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1250 mg/m².

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

Tabell 2 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1000 mg/m².

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

Dosejusteringer under behandlingen

Generelt

Toksiske reaksjoner ved bruk av kapecitabin, kan behandles symptomatisk og/eller ved justering av dosen (behandlingsavbrudd eller dosereduksjon). Når dosen er blitt redusert, bør den ikke økes på et senere tidspunkt. For de bivirkninger som behandlende legen vurderer som lite sannsynlig å bli alvorlige eller livstruende, feks alopeci, endret smak, negl forandringer, kan behandlingen fortsette med samme dose uten reduksjon eller avbrudd. Pasienter som tar kapecitabin bør informeres om nødvendigheten av umiddelbart å avbryte behandlingen hvis toksisitet av moderat eller alvorlig grad oppstår. Kapecitabin-doser som er utelatt på grunn av bivirkninger skal ikke tas senere. Pasienten bør isteden fortsette den planlagte behandlingssyklusen. Følgende er anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger:

Tabell 3 Kapecitabin skjema for dosejustering (3-ukers syklus eller kontinuerlig behandling)

Toksisitet grader*	Dose endring i løpet av en behandlingssyklus	Dosejustering for neste syklus/dose (% av startdose)
• Grad 1	Fortsett/behold dosenivå	Fortsett/behold dosenivå
• Grad 2		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1	100 %
- 2. forekomst		75 %
- 3. forekomst		50 %
- 4. forekomst	Stopp behandlingen permanent	ikke aktuelt
• Grad 3		
- 1. forekomst	Avbryt til symptomene er gått tilbake til grad 0-1	75 %
- 2. forekomst		50 %
- 3. forekomst	Stopp behandlingen permanent	ikke aktuelt

Toksisitet grader*	Dose endring i løpet av en behandlingssyklus	Dosejustering for neste syklus/dose (% av startdose)
• <i>Grad 4</i>		
- 1. forekomst	Stopp behandlingen permanent eller avbryt behandlingen til symptomene er gått tilbake til grad 0-1, dersom legen har vurdert at behandlingen bør fortsette	50 %
- 2. forekomst	Stopp behandlingen permanent	ikke aktuelt

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

Hematologi

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

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes i 3-ukers sykluser i kombinasjon med andre legemidler

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes i 3-ukers sykluser i kombinasjon med andre legemidler gjøres i hht tabell 3 over for kapecitabin og i hht gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet(ene).

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

Hvis det under en behandlingssyklus oppstår bivirkninger hvor behandlende lege vurderer at bivirkningen ikke er relatert til kapecitabin, skal behandlingen med kapecitabin fortsettes og dosen av det andre legemidlet justeres i henhold til aktuell preparatomtale.

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

Dette rådet gjelder ved alle indikasjoner og for alle spesielle pasientpopulasjoner.

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler

Dosejustering ved bivirkninger når kapecitabin brukes kontinuerlig i kombinasjon med andre legemidler gjøres i hht tabell 3 over for kapecitabin og i hht gjeldende preparatomtale for det andre legemidlet/legemidlene.

Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Kapecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min [Cockcroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance $30\text{-}50 \text{ ml/min}$) er økt i forhold til

den totale populasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75% av en startdose på 1250 mg/m². Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1000 mg/m². Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51-80 ml/min før behandlingen) er det ikke nødvendig med en justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2, 3 eller 4 bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående Tabell 3. Hvis beregnet kreatinin clearance synker under behandlingen til en verdi under 30 ml/min, skal kapecitabin seponeres. Disse anbefalte dosejusteringene ved nedsatt nyrefunksjon gjelder både monoterapi og kombinasjonsterapi (se også pkt "Eldre" under).

Eldre

Ved kapecitabin som monoterapi er justering av startdosen ikke nødvendig. Imidlertid var grad 3 og 4 behandlingsrelaterte bivirkninger mer frekvente hos pasienter ≥60 år sammenliknet med yngre pasienter. Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (>65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenliknet med unge pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaxel:* det er observert økt forekomst av grad 3 eller 4 behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos pasienter på 60 år og over (se pkt 5.1). Det anbefales at startdosen med kapecitabin reduseres til 75 % (950 mg/m² 2 ganger daglig) hos pasienter på 60 år og eldre. Hvis ingen bivirkninger observeres hos pasienter ≥60 år som behandles med en redusert kapecitabin startdose i kombinasjon med docetaxel, kan kapecitabindosen forsiktig økes til 1250 mg/m² 2 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av kapecitabin i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene kolon-, kolorektal-, ventrikel- og brystkreft.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller fluorouracil.
- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Hos pasienter med kjent dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming.
- Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min).
- Behandling med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin (se pkt. 4.5).
- Hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av de legemidlene i kombinasjonsregimet, skal ikke det legemidlet benyttes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Diaré. Pasienter med alvorlig diare bør følges nøye og gis væske- og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Standard behandling for diaré (f.eks. loperamide) kan benyttes. NCIC CTC grad 2 diaré er definert som en økning på 4 - 6 avføringer/dag eller nattlig avføring, grad 3 diaré som en økning på 7 - 9 avføringer/dag eller inkontinens og malabsorpsjon. Grad 4 diaré er en økning på

≥ 10 avføringer/dag eller voldsom blodig diaré eller behov for parenteral støtteterapi. Dosereduksjon skal foretas om nødvendig (se pkt. 4.2).

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

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

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

Grad 3 hånd-fot syndrom er fuktig hudavskalling, sår dannelse, blemmer og sterke smerter i hender og/eller føtter og/eller sterkt ubehag som gjør pasienten ute av stand til å arbeide eller utføre daglige aktiviteter. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-fot syndromet opptrer, bør behandlingen med kapecitabin avbrytes til symptomene er gått tilbake eller redusert til grad 1. Etter grad 3 hånd-fot syndrom, bør etterfølgende doser med kapecitabin reduseres. Når kapecitabin og cisplatin benyttes i kombinasjon anbefales ikke bruk av vitamin B6 (pyridoxin) som symptomatisk behandling eller sekundærprofylakse for hånd-fot syndrom, da det er publiserte rapporter som antyder at det kan redusere effekten av cisplatin. Det finnes noe bevis for at deksametason er effektiv som profylakse mot hånd fot syndrom hos pasienter som behandles med kapecitabin.

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

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

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

Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med diabetes mellitus eller forstyrrelser i elektrolyttbalansen, da disse sykdommene kan forverres under behandling med kapecitabin.

Kumarinderiverte antikoagulantia. I en legemiddel interaksjonsstudie var det en signifikant økning i middel AUC (+57%) for warfarin etter en enkelt dose S-warfarin. Disse resultatene tyder på en interaksjon, sannsynligvis inhiberer capecitabin cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Hos pasienter som behandles samtidig med kapecitabin og orale kumarinbeslektede antikoagulantia bør koagulasjonsparametre (INR eller protrombintid) monitoreres nøye og antikoagulantidosen justeres deretter (se pkt 4.5).

Nedsatt leverfunksjon. På grunn av mangelen på sikkerhet og effekt data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon overvåkes nøye under behandling med kapecitabin. Dette er uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser.

Administrering av kapecitabin skal umiddelbart avbrytes hvis behandlingsrelaterte forhøyelser av bilirubin på $> 3,0 \times$ øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av transaminaser (ALAT, ASAT) på $> 2,5 \times$ øvre referanseverdi oppstår. Behandling med kapecitabin som monoterapi kan gjenopptas når bilirubin synker til $\leq 3,0 \times$ øvre referanseverdi eller hepatisk aminotransferase synker til $\leq 2,5 \times$ øvre referanseverdi.

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

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel. Sjelden, uventet, alvorlig toksisitet (f.eks. stomatitt, diaré, nøytropeni og nevrotoksitet) forbundet med 5-FU har blitt tilskrevet en mangel på DPD aktivitet. En forbindelse mellom nedsatt nivå av DPD og økt, potensiell fatal toksisk effekt av 5-FU kan derfor ikke utelukkes.

Pasienter med kjent DPD mangel skal ikke behandles med kapecitabin (se pkt. 4.3). Hos pasienter med uoppgdaget DPD mangel behandlet med kapecitabin, kan livstruende toksisitet manifestert som akutt overdose forekomme (se pkt. 4.9). I tilfelle grad 2-4 akutt toksisitet, må behandling avbrytes umiddelbart inntil observert toksisitet avtar. Permanert seponering bør vurderes basert på klinisk vurdering av utbruddet, varighet og alvorlighet av observert toksisitet.

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

Alvorlige hudreaksjoner. Kapecitabin kan indusere alvorlige hudreaksjoner, slik som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Kapecitabin bør seponeres permanent hos pasienter som opplever en alvorlig hudreaksjon muligens kan tilskrives kapecitabin under behandling.

Hjelpestoffer. Da dette legemidlet inneholder vannfri laktose som hjelpestoff, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført på voksne.

Interaksjon med andre legemidler

Cytokrom P450 2C9 substrater: Det har ikke blitt utført andre formelle interaksjonsstudier mellom legemidler, kapecitabin og andre CYP2C9 substrater, annet enn warfarin. Forsiktighet bør utvises når kapecitabin administreres sammen med 2C9 substrater (f.eks. fenytoin). Se også interaksjon med kumarinderiverte antikoagulantia under, og pkt. 4.4.

Kumarinderiverte antikoagulantia: Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødningstendenser er rapportert hos pasienter som behandles med kapecitabin samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Disse bivirkningene opptrådte flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av behandling med kapecitabin, og i enkelte tilfeller innenfor en måned etter avsluttet behandling. Behandling med kapecitabin økte AUC for S-warfarin med 57% med en 91% økning i INR verdi etter en enkelt 20 mg dose warfarin i en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie. Siden metabolismen av R-warfarin ikke var påvirket, tyder resultatene på at kapecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 og 3A4. Pasienter som får behandling med kumarinderiverte antikoagulantia samtidig med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for endringer i koagulasjonsparametrene (PT eller INR) og antikoagulantidosen justeres deretter.

Fenytoin: Økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin som i enkelte tilfeller resulterer i symptomer på fenytoinforgiftning er rapportert ved samtidig bruk av kapecitabin og fenytoin. Pasienter som

behandles med fenytoin sammen med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin.

Folinsyre/folsyre: En studie med kombinasjonsbehandling med folinsyre og kapecitabin indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til kapecitabin og dens metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til kapecitabin og dets toksisitet kan bli forsterket av folinsyre: Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin alene i intermitterende monoterapi er 3000 mg/m² per dag mens den er kun 2000 mg/m² per dag når kapecitabin kombineres med folinsyre (30 mg peroralt 2 ganger daglig). Den forsterkede toksisiteten kan være relevant når man bytter fra 5 FU/LV til et kapecitabin regime. Dette kan også være relevant ved tilskudd av folsyre mot folatmangel, på grunn av likheten mellom folinsyre og folsyre.

Sorivudin og analoger: En klinisk signifikant interaksjon mellom sorivudin og 5-FU, som et resultat av sorivudins inhibering av dihydropyrimidin dehydrogenase, er beskrevet. Interaksjonen, som fører til økt fluoropyrimidin toksisitet, er potensielt dødelig. Kapecitabin skal derfor ikke administreres samtidig med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin (se pkt. 4.3). Det må være et opphold på minst 4 uker mellom avsluttet behandling med sorivudin eller kjemisk relaterte analoger, slik som brivudin, og oppstart av kapecitabin behandling.

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

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

Interferon alfa: Maksimum tolererte dose for kapecitabin var 2000 mg/m² per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m² per dag) sammenliknet med 3000 mg/m² per dag når kapecitabin ble brukt alene.

Stråleterapi: MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3000 mg/m² pr dag. Ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft, er MTD for kapecitabin 2000 mg/m² pr dag, enten man benytter et kontinuerlig regime eller gir daglig fra mandag til fredag gjennom en 6 ukers behandling med stråleterapi.

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

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

Interaksjon med mat

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling med kapecitabin. Dersom pasienten blir gravid under behandling med kapecitabin, må det gis informasjon om den potensielle faren fosteret utsettes for. Et effektivt prevensjonsmiddel bør brukes ved behandling.

Graviditet

Det er ikke gjort kliniske studier med kapecitabin på gravide kvinner. Det er imidlertid trolig at kapecitabin kan føre til fosterskader ved administrering til gravide kvinner. I reproduksjonstoksikologiske studier på dyr forårsaket administrering av kapecitabin embryoletalitet og teratogenitet. Dette er ventede effekter av fluoropyrimidin-derivater. Kapecitabin er kontraindisert hos gravide.

Amming

Det er ikke kjent om kapecitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Hos diegivende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dens metabolitter funnet i melken. Amming bør avsluttes ved behandling med kapecitabin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

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

Kapecitabin som monoterapi

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

Tabell 4 Oppsummering av bivirkninger hos pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi for adjuvant behandling av kolonkreft og metastaserende kolorektalkreft

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
Alle grader		Alle grader	Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant	
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	-	Herpes infeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon	Sepsis, urinveisinfeksjon, cellulitt, tonsillitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll	-
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	-	-	Lipom	-
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	-	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, økt INR/økt protrombintid	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet	-
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Anoreksi	Dehydrering vekttap	Diabetes, hypokalemi, apettittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi	-
<i>Psykiatriske lidelser</i>	-	Søvnløshet, depresjon	Forvirring, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido	-
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	-	Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesier, smaksforstyrrelser	Afasi, nedsatt, hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati	Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)
<i>Øyesykdommer</i>	-	Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet	Redusert synskarphet, dobbeltsyn	Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), punktkeratitt (sjelden)
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	-	-	Vertigo, øresmerte	-
<i>Hjertesykdommer</i>	-	-	Ustabil angina, angina pectoris, myokard iskemi, atrieflimmer, arrytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner	Ventrikkelflimmer (sjelden), QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi

Organklasser	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Mindre vanlige Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
				(sjelden), vasospasmer (sjelden)
<i>Karsykdommer</i>	-	Tromboflebitt	Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hetebølger, perifer kulde	-
<i>Sykdommer i</i> <i>respirasjonsorganer,</i> <i>thorax og</i> <i>mediastinum</i>	-	Dyspné, epistakse, hoste, rhinoré	Lungeemboli, pneumotoraks, hemoptyse, astma, anstrengelsesdyspne	-
<i>Gastrointestinale</i> <i>sykdommer</i>	Diaré, oppkast, kvalme, stomatitt, abdominale smerter	Gastrointestinal blødning, forstoppelse, smerter i øvre, abdomen dyspepsi, flatulens, munntørhet	Intestinal obstruksjon, ascites, enteritt, gastritt, dysfagi, smerter i nedre abdomen, øsofagitt, ubehag i magen, gastroøsofageal, reflukssykdom, kolitt, blod i avføringen	-
<i>Sykdommer i lever-</i> <i>og galleveier</i>	-	Hyperbilirubinemi, unormale leverfunksjonsprøver	Gulsott	Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)
<i>Hud- og underhuds-</i> <i>sykdommer</i>	Palmar plantar erythro- dysestesi syndrom	Utslett, alopesi, erytematøst utslett, tørr hud, pruritus, hyperpigmentering av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer, neglesymptomer	Blemmer, sår i huden, utslett, urtikaria, fotosensitivitets- reaksjoner, palmar erytem, hovent ansikt, purpura, betennelsereaksjon i tidligere strålebehandlet område (volum)	Kutan lupus erythematosus (sjelden), alvorlige hudreaksjoner som Stevens- Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden) (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i</i> <i>muskler, bindevev og</i> <i>skjelett</i>	-	Smerter i ekstremitetene, ryggsmerter, artralgi	Hovne ledd, beinsmerter, ansiktsmerter, stivhet i muskulaturen, svakhet i muskulaturen	-
<i>Sykdommer i nyre-</i> <i>og urinveier</i>	-	-	Hydronefroze, urininkontinens, hematuri, nokturni, økt kreatinin i blodet	-
<i>Lidelser i</i> <i>kjønnsorganer og</i> <i>brystsykdommer</i>	-	-	Vaginal blødning	-
<i>Generelle lidelser og</i> <i>reaksjoner på</i> <i>administrasjons-</i> <i>stedet</i>	Fatigue (tretthet), asteni	Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystmerter	Ødemer, frysninger, influensalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur	-

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

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

Tabell 5 Oppsummering av behandlingsrelaterte bivirkninger hos pasienter behandlet med kapecitabin i kombinasjon med cisplatin **i tillegg til** de som ble observert ved kapecitabin som monoterapi, eller plassert i en **høyere frekvensgruppe** sammenlignet med kapecitabin som monoterapi.

Organklassesytem	Svært vanlig Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	-	Herpes zoster, urinveisinfeksjon, oral candidose, øvre luftveisinfeksjon, rinitt, influensa, *infeksjon, oral herpes	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	*Nøytropeni, *leukopeni, *anemi, *nøytopen feber, trombocytopeni	Benmargssuppresjon, *febril nøytropeni	-
Forstyrrelser i immunsystemet	-	Hypersensitivitet	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyperglykemi	-
Psykiatriske lidelser	-	Søvnproblemer, angst	-
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, dysestesi, perifer nevropati, perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, hodepine	Neurotoksisitet, tremor, neuralgi, hypersensitivetsreaksjon, hypoestesi	-
Øyesykdommer	Økt tåreutskillelse	Synsforstyrrelser, tørre øyne, øyesmerte, svekket syn, tåkesyn	-
Sykdommer i øre og labyrint	-	Tinnitus, hypoacusis	-
Hjertesykdommer	-	Atrieflimmer, hjerteiskemi/infarkt	-
Karsykdommer	Ødemer i nedre ekstremiteter, *emboli og trombose	Flushing, hypertensiv krise, hypotensjon, hetetokter, flebitt	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sår hals, farynx dysestesi	Hikke, faryngolaryngeal smerte, dysfoni	-
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse, dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, munnsår, gastritt, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks sykdom, oral smerte,	-

Organklassesystem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
		dysfagi, rektal blødning, smerte i nedre abdomen, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypoestesi, ubehag i abdomen	
Sykdommer i lever- og galleveier	-	Unormal leverfunksjon	-
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi, neglsykdom	Hyperhidrose, erytematøst utslett, urtikaria, nattesvette	-
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter	Smerte i kjeven, muskelspasmer, trismus, muskelsvakhet	-
Sykdommer i nyre og urinveier	-	Hematuri, proteinuri, redusert nyrekreatininclearance, dysuri	Akutt nyresvikt sekundært til dehydrering (sjelden)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, svakhet, [†] letargi, varmeintoleranse	Inflammasjon i slimhinner, smerter i lem, smerter, frostanfall, brystmerter, influensa-liknende sykdom, [†] feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet	-
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	-	Kontusjon	-

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hånd-fot syndrom (se pkt. 4.4)

For kapecitabindosen på 1250 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 53 % til 60 % av alle grader av HFS i studier med kapecitabin som monoterapi (består av studier i adjuvant terapi i kolonkreft, behandling av metastatisk colorektalkreft og behandling av brystkreft) og det ble observert en frekvens på 63% i kapecitabin/docetaxel armen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabindosen på 1000 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 22 % til 30 % av alle grader av HFS ved kapecitabin kombinasjonsterapi.

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

Diaré (se pkt. 4.4)

Kapecitabin kan gi diaré, noe som har blitt observert hos opptil 50 % av pasientene.

Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde følgende co-variater en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle diaré: økende kapecitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (10 års alderstillegg), og hunnkjønn. Følgende co-variater hadde en statistisk signifikant forbindelse med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabindose (0,1*kg) og økende relativ doseintensitet i de første seks ukene.

Kardiotoksisitet (se pkt. 4.4)

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

Encefalopati

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

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin som monoterapi og en analyse fra pasienter behandlet med kapecitabin pluss docetaxel kombinasjonsterapi viste en økt forekomst av behandlingsrelaterte grad 3 og 4 bivirkninger og behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år. Pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin pluss docetaxel fikk også oftere seponert behandlingen tidlig på grunn av bivirkninger sammenlignet med pasienter < 60 år.

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

Kjønn

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Manifestasjoner av akutt overdosering inkluderer kvalme, brekninger, diaré, mucositt, gastrointestinal irritasjon og blødning og benmargssuppresjon. Medisinsk behandling av overdose bør inkludere vanlig terapeutisk intervensjon og støttebehandling som retter seg mot å korrigere de kliniske symptomene og forhindre mulige komplikasjoner som følge av disse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01B C06

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

Det er holdepunkter for at metabolismen av 5-FU i den anabolske kjeden blokkerer metyleringen av desoksyuridylylsyre til tymidylylsyre og derved interfererer med deoksyribonukleinsyresyntesen (DNA syntesen). Inkorporeringen av 5-FU medfører også hemming av RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledeling og cellevekst, virker 5-FU muligens ved å skape et underskudd av tymidin som provoserer fram ubalansert vekst og død av en celle. Virkningen av DNA og RNA deprivasjon er tydeligst på de celler som prolifererer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Kolon- og kolorektalkreft

Monoterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase 3 studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruk av kapecitabin for adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft (X-ACT studien; M66001). I denne studien ble 1987 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og gitt som 3 ukers sykluser i 24 uker) eller 5-FU og leukovorin (Mayoklinikk regimet: 20 mg/m² leukovorin iv etterfulgt av 425 mg/m² iv bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver dag i 28 dager, i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med iv 5-FU/LV målt som sykdomsfri overlevelse i per protokoll populasjonen (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80-1,06). I hele den randomiserte populasjonen viste testene for differanse mellom kapecitabin og 5-FU/LV hazard ratios på 0,88 (95 % KI 0,77-1,01, p=0,068) og 0,86 (95 % KI 0,74-1,01; p=0,060) for henholdsvis sykdomsfri- og total overlevelse. Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet var 6,9 år. I en planlagt multivariat Cox analyse ble kapecitabin vist å være superior sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var spesifisert på forhånd i den statistiske analyseplanen for inklusjonen i modellen: alder, tid fra operasjon til randomisering, kjønn, CEA (Carsinoembryonalt antigen) nivå ved baseline, lymfeknuter ved baseline og land. I hele den randomiserte populasjonen ble det vist at kapecitabin er superior sammenlignet med 5-FU/LV for sykdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95% KI 0,739 - 0,976; p=0,0212) og likedan for total overlevelse (hazard ratio 0,828; 95% KI 0,705 - 0,971; p= 0,0203).

Kombinasjonsterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert klinisk fase-3-studie med pasienter med fase III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oxaliplatin (XELOX) for den adjuvante behandlingen av pasienter med kolonkreft (NO16968 studien). I denne studien ble 944 pasienter randomisert til 3-ukers-sykluser i 24 uker med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode) i kombinasjon med oxaliplatin (130 mg/m² intravenøs infusjon over 2 timer på dag 1 hver tredje uke); 942 pasienter ble randomisert til bolus 5-FU og leukovorin. I den primære analysen for DFS i ITT-populasjonen, viste det seg at XELOX var

signifikant superior til 5-FU/LV (HR=0,80, 95% KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Den treårige DFS-raten var 71% for XELOX versus 67% for 5-FU/LV. Analysen for det andre endepunktet av RFS støtter disse resultatene med en HR på 0.78 (95% KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) for XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX viste en trend overfor superior totaloverlevelse med en HR på 0,87 (95% KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) som overføres til 13% reduksjon i risikoen for død. Raten på 5 år totaloverlevelse var 78% for XELOX versus 74% for 5-FU/LV. De effektive data er basert på median observasjonstid på 59 måneder for totaloverlevelse og 57 måneder for DFS. Raten som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger var høyere i XELOX kombinasjonsterapi-armen (21%) sammenlignet med 5-FU/LV monoterapi-armen (9%) i ITT-populasjonen.

Monoterapi med kapecitabin ved metastaserende kolorektalkreft

Data fra to identisk tilrettelagte, randomiserte, kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase 3 (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av en ukes pause, og gitt som 3-ukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m² leukovorin i.v. etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m² i.v. på dag 1 til 5, hver 28. dag). Responsratene i den randomiserte populasjonen var i hht. utprøvers vurdering 25,7% (kapecitabin), versus 16,7% (Mayo regime), p<0,0002. Median tid til progresjon var 140 dager (kapecitabin) versus 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (kapecitabin) versus 391 dager (Mayo regime). Det er for tiden ingen data for kapecitabin som monoterapi ved kolorektalkreft sammenlignet med førstelinje kombinasjons behandling.

Kombinasjonsterapi ved førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

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

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdose	Skjema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² iv 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uke
	Leukovorin 5-Fluorouracil	200 mg/m ² iv 2 timer 400 mg/m ² iv bolus, fulgt av 600 mg/m ² iv 22 timer	Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke 5-fluorouracil iv bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg iv 30-90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² iv 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3 uke
	Kapicitabin	1000 mg/m ² oralt to ganger daglig	Kapicitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (fulgt av 1 uke uten behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7.5 mg/kg iv 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-Fluorouracil: iv bolus injeksjon umiddelbart etter Leukovorin			

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

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

PRIMÆRANALYSE			
XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP*:N=967; ITT**:N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*:N=967; ITT**:N=1017)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGERE 1 ÅRS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

I en randomisert, kontrollert fase III-studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1000 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n=410) eller kombinasjonsbehandling (n=410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m² på dag 1), og tredje linje kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) og oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) pluss oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Alle behandlingssykler ble administrert med 3 ukers intervaller. Ved førstelinjebehandling var median progresjonsfri overlevelse i "intent-to-treat" populasjonen 5,8 måneder (95% KI 5,1 - 6,2 måneder) for kapecitabin som monoterapi og 7,8 måneder (95% KI 7,0 - 8,3 måneder; p=0,0002) for XELIRI. Dette ble imidlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenlignet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 100 mg/m² to ganger daglig på dagene 1 til 14 i en treukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den største studien (BICC-C) ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141), i tillegg til randomisert i dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Median PFS var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL (p = 0,004, for sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI (p = 0,015). Median totaloverlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mIFL (p = 0,09), og 18,9 måneder for XELIRI (p = 0,27). Pasienter behandlet med XELIRI opplevde stor gastrointestinal toksisitet sammenlignet med FOLFIRI (diaré 48 % og 14 % for henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

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

I studien publisert av Skof et al. ble pasienter randomisert til å få enten FOLFIRI eller XELIRI. Total responsrate var 49 % i XELIRI armen og 48 % i FOLFIRI armen (p = 0,76). Ved slutten av behandlingen var 37 % av pasientene i XELIRI armen og 26 % av pasientene i FOLFIRI armen uten

tegn på sykdommen ($p = 0,56$). Toksisitet var lik for behandlingene, med unntak av neuøytropeni som ble rapportert oftere hos pasienter behandlet med FOLFIRI.

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

Data fra en randomisert klinisk studie (Souglakos et al. 2012), som sammenlignet FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikante forskjeller i PFS eller totaloverlevelse mellom behandlingene. Pasientene ble randomisert til å få enten FOLFIRI pluss bevacizumab (Arm-A, $n = 167$) eller XELIRI pluss bevacizumab (Arm-B, $n = 166$). For Arm B brukte besto XELIRI regimet av kapecitabin 1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager + irinotekan 250 mg/m² på dagv 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder, $p = 0,64$, totaloverlevelse 25,7 og 27,5 måneder, $p = 0,55$ og svarprosent 45,5 og 39,8 %, $p = 0,32$, for henholdsvis FOLFIRI-Bev og XELIRI-Bev. Pasienter behandlet med XELIRI + bevacizumab rapporterte om en signifikant høyere forekomst av diaré, febril nøyttropeni og hånd-fot hudreaksjoner enn pasienter behandlet med FOLFIRI + bevacizumab, med signifikant økt forekomst av behandlingsforsinkelser, dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase II studie (AIO KRK 0604) støtter bruk av kapecitabin med en startdose på 800 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI regime med kapecitabin (800 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). Totalt 127 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). Etter en gjennomsnittlig varighet på oppfølging av studiepopulasjonen på 26,2 måneder, var behandlingsresponsen som vist i tabell 8.

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK-studien

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

* ITT = "intent-to-treat" populasjon

Kombinasjonsterapi ved andrelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

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

XELOX er ekvivalent med FOLFOX-4 med hensyn på total overlevelse (se tabell 9). Median oppfølgingstid ved tidspunktet for primær analyse i ”intent-to-treat” populasjonen var 2,1 år; data fra analyser etter ytterligere 6 måneders oppfølging er også inkludert i tabell 9.

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

PRIMÆRANALYSE			
XELOX (PPP*:N=251; ITT**:N=313)		FOLFOX-4 (PPP*:N=252; ITT**:N=314)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Total overlevelse			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGERE 6 MÅNEDERS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (95% KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Total overlevelse			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	383	1,02 (0,86; 1,21)

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

Fremskreden ventrikkeltkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling av fremskreden ventrikkeltkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon hver tredje uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til 5-FU (800 mg/m² per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver tredje uke) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1, hver tredje uke). Kapecitabin i kombinasjon med cisplatin var non-inferior til 5-FU i kombinasjon med cisplatin målt som progresjonsfri overlevelse i per protokoll analysen (hazard ratio 0,81; 95% KI 0,63-1,04). Medianen for progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). ”Hazard ratio” for overlevelse (total overlevelse) var like med ”hazard ratio” for progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Medianen for overlevelse var 10,5 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra en ramdomisert multisenter, fase III studie som sammenlignet capecitabine med 5-FU og oxaliplatin, og med cisplatin hos pasienter med avansert ventrikkeltkreft, støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling ved avansert ventrikkeltkreft (REAL-2). I denne studien ble 1002 pasienter randomisert i et 2x2 faktorielt design til en av de følgende 4 armene:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oxaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oxaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).

Primær effektanalyse i per protokoll populasjonen viste non-inferiority i total overlevelse for **capecitabine versus** 5-FU-baserte regimer (hazard ratio 0,86; 95% KI 0,8 - 0,99) og for **oxaliplatin versus** cisplatin-baserte regimer (hazard ratio 0,92; 95% KI 0,80 - 1,05). Medianen for total overlevelse var 10,9 måneder for capecitabin-baserte regimer og 9,6 måneder for 5-FU baserte regimer. Medianen for total overlevelse var 10,0 måneder for cisplatin-baserte regimer og 10,4 måneder for oxaliplatin-baserte regimer.

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

Kolon, kolorektal og fremskreden ventrikkelkreft: meta-analyse

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

Brystkreft

Kombinasjonsterapi med kapecitabin og docetaxel ved lokal avansert eller metastaserende brystkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase 3 klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studie ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode og docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel som monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kapecitabin + docetaxel gruppen ($p=0,0126$). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaxel) vs. 352 dager (docetaxel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41.6% (kapecitabin+docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel monoterapi); $p=0.0058$. Tid til progresjon var lenger i kapecitabin + docetaxel kombinasjon gruppen ($p<0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin+docetaxel) vs. 128 dager (docetaxel som monoterapi).

Monoterapi med kapecitabin når taksaner og antracyklininneholdende kjemoterapi ikke har effekt, og for pasienter hvor antracykliner ikke er indisert

Data fra to multisenter fase II kliniske studier underbygger bruk av kapecitabin som monoterapi ved behandling av pasienter hvor taksaner og en antracyklinholdig kjemoterapi har sviktet eller hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studier ble totalt 236 pasienter behandlet med kapecitabin (1250 mg/m² 2 ganger daglig i 2 uker fulgt av 1 uke hvileperiode). Total objektiv responsrate (utprøvers vurdering) var 20% (første studie) og 25% (andre studie). Median tid til progresjon var 93 og 98 dager. Median overlevelse var 384 og 373 dager.

Alle indikasjoner

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet hånd-fot syndrom (HFS) hadde en lengre totaloverlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS; median totaloverlevelse 1100 dager (95 % KI 1007; 1200) vs 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder kapecitabin i alle

undergrupper av den pediatrike populasjon ved adenokarsinom i kolon og rektum, gastrisk adenokarsinom og brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502-3514 mg/m²/dag. De parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-DFCR og 5'-DFUR var like. AUC for 5-FU var 30%-35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske tilgjengelighet av 5-FU mer enn dose-proporsjonalt. Dette fordi den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

Absorpsjon

Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering og omdannes i stor utstrekning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin. Dette har kun mindre effekt på AUC for 5'-DFUR og AUC for etterfølgende metabolitt 5-FU. På dag 14 med kapecitabin, 1250 mg/m², administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max} , µg/ml) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max} , timer) var henholdsvis 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC_{0-∞} verdier (µg•time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

5-FU nedbrytes ytterligere av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det betydelig mindre toksiske dihydro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihydropyrimidinase spalter deretter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Sist spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL) som skilles ut i urin. Dihydropyrimidindehydrogenase-aktiviteten (DPD) er det hastighetsbegrensende steg. DPD mangel kan medføre økt toksisitet av kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eliminasjon

Halveringstiden i elimineringsfasen ($t_{1/2}$, timer) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var henholdsvis 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Kapecitabin og dens metabolitter utskilles hovedsakelig i urin; 95,5% av administrert kapecitabin gjenfinnes i urin. Fekal ekskresjon er minimal (2,6%). Hovedmetabolitten som skilles ut i urin er FBAL, som representerer 57% av den administrerte dosen. Omtrent 3 % av den administrerte dosen skilles ut som uendret kapecitabin i urinen.

Kombinasjonsbehandling

Fase I studier som evaluerte effekten av kapecitabin på enten docetaksels eller paklitaxels farmakokinetikk og vice versa viste ingen effekt av kapecitabin på docetaksels eller paklitaxels

farmakokinetikk ($C_{\max}$ og AUC) og ingen effekt av docetaxel eller paklitaksel på 5'-DFURs farmakokinetikk.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Etter kapecitabin-behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1250 mg/m² to ganger daglig, ble det gjort en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, "Karnofsky Performance Status", total bilirubin, serum albumin, ASAT og ALAT hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

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

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

Eldre: Alder har ingen innflytelse på farmakokinetikken for 5'-DFUR og 5-FU i følge den populasjonsfarmakokinetiske analysen, som inkluderte pasienter i alderen 27 til 86 år, og som omfattet 234 (46%) pasienter som var 65 år eller eldre. AUC for FBAL økte med alderen (20% økning i alder fører til 15% økning i AUC for FBAL). Økningen skyldes trolig endringer i nyrefunksjon.

Etniske faktorer: Etter oral administrering av 825 mg/m² kapecitabin to ganger daglig i 14 dager, hadde japanske pasienter (n=18) ca. 36 % lavere $C_{\max}$ og 24 % lavere AUC for kapecitabin enn kaukasiske pasienter (n=22). Japanske pasienter hadde også ca 25 % lavere $C_{\max}$ og 34 % lavere AUC for FBAL enn kaukasiske pasienter. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er ukjent. Det var ingen signifikante forskjeller ved eksponering for andre metabolitter (5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering, viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter som er typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert for kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgusaper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1379 mg/m² dag).

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

Under standard fertilitetsstudier i mus ble det observert nedsatt fertilitet hos hunnmus som fikk kapecitabin. Denne effekten var imidlertid reversibel etter en periode uten legemiddel. I tillegg opptrådte det atrofiske og degenerative endringer i reproduksjonsorganene hos hannmus i en 13 ukers studie. Også disse effektene var reversible etter en periode uten legemiddel (se pkt. 4.6)..

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

Kapecitabin var ikke mutagent *in vitro* for bakterier (Ames test) eller for mammalske celler (kinesiske hamster V79/HPRT genmutasjonstest). Kapecitabin var imidlertid i likhet med andre nukleosid-

analoger (dvs. 5-FU) klastogent I humane lymfocytter (*in vitro*) og viste en positiv trend I mikronukleus benmargstest hos mus (*in vivo*).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

talkum (E553b)
vannfri laktose
krysskarmellosenatrium (E468)
hypromellose (E464)
mikrokrySTALLinsk cellulose (E460)
magnesiumstearat (E572)

Tablettdrasjering:

hypromellose (E464)
titandioksid (E171)
laktosemonohydrat
makrogol
gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakning inneholdende 10 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder 120 filmdrasjerte tabletter (12 blistere á 10 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/831/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Ved tidspunkt for utstedelse av markedsføringstillatelsen er det ikke nødvendig å sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal imidlertid sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet hvis det blir inkludert i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/831/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFF(ER)

Inneholder også vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/831/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

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

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter

Utgått markedsføringstillatelse

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter
capecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Capecitabine SUN 150 mg filmdrasjerte tabletter capecitabin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Capecitabine SUN er og hva det brukes mot

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

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

Capecitabine SUN kan brukes enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Capecitabine SUN

Bruk ikke Capecitabine SUN

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Ta kontakt med legen din før du bruker Capecitabine SUN dersom du

- har lever- eller nyresykdom,
- har eller har hatt hjerteproblemer (f.eks. uregelmessig hjerterytme eller smerter i brystet, kjeve og rygg som kommer ved fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodtilstrømningen til hjertet),
- har hjernesykdommer (f.eks. kreft som har spredd seg til hjernen eller nerveskade (nevropati)),
- har kalsiumforstyrrelser (påvist i blodprøver),
- har diabetes,
- ikke klarer å holde på mat eller drikke på grunn av alvorlig kvalme eller brekninger,
- har diaré,
- er eller blir dehydrert (uttørket),
- har ubalanse av ioner i blodet (elektrolyttforstyrrelser, påviset i tester),
- har en forhistorie med øyeproblemer, da det kan hende du trenger ekstra oppfølging,
- har en alvorlig hudreaksjon.

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel: DPD-mangel er en sjelden medfødt tilstand som vanligvis ikke er forbundet med helseproblemer, med mindre du får visse legemidler. Hvis du har en uoppdaget DPD-mangel og tar Capecitabine SUN, kan du oppleve alvorlige former av bivirkningene listet opp under avsnitt 4, Mulige bivirkninger. Kontakt legen din umiddelbart hvis du er bekymret for noen av bivirkningene eller du merker noen bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Barn og ungdom

Capecitabine SUN skal ikke brukes til barn og ungdom. Ikke gi Capecitabine SUN til barn og ungdom.

Andre legemidler og Capecitabine SUN

Rådfør deg med lege eller apotek før du starter behandlingen, dersom du bruker, nylig har brukt eller må bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er svært viktig, fordi det kan forsterke eller svekke effekten av legemidlene dersom du tar mer enn ett legemiddel på samme tid. Du må være spesielt forsiktig dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler mot gikt (allopurinol),
- blodfortynnende legemidler (kumarin, warfarin),
- visse antivirale legemidler (sorivudin og brivudin),
- legemidler mot krampeanfall eller skjelvinger (fenytoin),
- et legemiddel til behandling av kreft (interferon alfa),
- strålebehandling og visse legemidler som brukes for å behandle kreft (folinsyre, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- legemidler brukt til å behandle folatmangel.

Inntak av Capecitabine SUN sammen med mat og drikke

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

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Før du starter behandlingen må du fortelle legen din om du er gravid, om du tror at du kan være gravid eller om du planlegger å bli gravid. Du må ikke bruke Capecitabine SUN hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Sikre prevensjonsmidler må brukes av pasienter under behandling med Capecitabine SUN.

Du må ikke amme hvis du bruker Capecitabine SUN.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Capecitabine SUN inneholder vannfri laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse mot enkelte sukkerarter må du ta kontakt med legen din før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Capecitabine SUN

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

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

Capecitabine SUN kapsler skal **svelges hele sammen med vann og innen 30 minutter etter et måltid.**

Legen din vil forskrive en dose og et behandlingsregime som er riktig for deg. Dosen med Capecitabine SUN er basert på kroppsoverflaten din. Denne beregnes etter din høyde og vekt. Den vanlige dosen for voksne er 1250 mg/m² av kroppsoverflaten og tas to ganger daglig (morgen og kveld). To eksempler gis her: En person med kroppsvekt 64 kg og høyde 1,64 m, har en kroppsoverflate på 1,7 m² og skal ta 4 tabletter på 500 mg og 1 tablett på 150 mg to ganger daglig. En person med kroppsvekt 80 kg og høyde 1,80 m, har en kroppsoverflate på 2,00 m² og skal ta 5 tabletter på 500 mg og to ganger daglig.

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

I kombinasjon med andre legemidler kan den vanlige dosen for voksne være mindre enn 1250 mg/m² av kroppsoverflaten og det kan hende du må ta tablettene over en annen tidsperiode (for eksempel hver dag, uten hvileperiode).

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

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

- Ta tablettene **morgen og kveld** som forskrevet av legen din.
- Ta tablettene innen **30 minutter etter avsluttet måltid** (frokost og middag).
- Det er viktig at du tar alle legemidlene som forskrevet av legen din.

Dersom du tar for mye av Capecitabine SUN

Ta kontakt med legen din så snart som mulig før du tar den neste dosen.

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

Dersom du har glemt å ta Capecitabine SUN

Ta ikke den glemte dosen og ta ikke en dobbelt dose neste gang. Fortsett i stedet ditt vanlige doseringsregime og ta kontakt med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Capecitabine SUN

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- **Diaré:** Hvis du har en økning på 4 eller flere avføringer daglig i forhold til din normale avføring, eller diaré om natten.
- **Brekninger:** Hvis du kaster opp mer enn en gang i løpet av en 24-timers periode.
- **Kvalme:** Hvis du mister appetitten, og matmengden du spiser hver dag er mye mindre enn vanlig.
- **Betennelse i munnslimhinnen:** Hvis du har smerter, rødhet, hevelse eller sår i munnen din og/eller svelget.
- **Hånd-og-fot hudreaksjon:** Hvis du har smerter, hevelse, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter.
- **Feber:** Hvis du har en temperatur på 38°C eller høyere.
- **Infeksjon:** Hvis du opplever tegn på infeksjon forårsaket av bakterier eller virus, eller andre organismer.
- **Brystmerter:** Hvis du opplever smerter midt i brystet, særlig hvis det oppstår ved anstrengelse.
- **Stevens-Johnson syndrom:** Hvis du opplever smertefullt rødt eller lilla utslett som sprer seg, og blemmer og/eller andre sår begynner å vises på slimhinner (f.eks munn og lepper), spesielt hvis du tidligere har hatt lysfølsomhet, infeksjoner i luftveiene (f.eks bronkitt) og/eller feber.

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

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

- buksmerter
- utslett, tørr hud eller kløe i huden
- tretthet
- redusert appetitt (anoreksi).

Disse bivirkningene kan bli alvorlige, derfor er det viktig at du **alltid kontakter legen din omgående** hvis du begynner å merke symptomer på en bivirkning. Legen din vil kanskje gi deg anvisninger om å sette ned dosen og/eller midlertidig avbryte behandlingen med Capecitabine SUN. Dette vil være med på å redusere sannsynligheten for at bivirkningen fortsetter eller utvikler seg til å bli alvorlig.

Andre bivirkninger er:

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

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer eller røde blodlegemer (sett i prøver),
- dehydrering, vekttap,
- søvnløshet (insomnia), depresjon,
- hodepine, søvnighet, svimmelhet, unormal følelse i huden (nummenhet eller prikkende følelse), smaksendringer,
- øyeirritasjon, økt tåreflod, rødhet i øyet (konjunktivitt),
- betennelse i blodårene (tromboflebitt),

- kortpustethet, neseblødning, hoste, rennende nese,
- forkjølelsessår eller andre herpes infeksjoner,
- infeksjoner i lungene eller luftveiene (f.eks. lungebetennelse eller bronkitt),
- blødning fra tarmen, forstoppelse, smerter i øvre del av magen, fordøyelsesbesvær, overflødig luft, munntørhet,
- hudutslett, hårfall (alopecia), rødhet i huden, tørr hud, kløe (pruritus), misfarging av huden, hudavskalling, betennelse i huden, neglforandringer,
- smerter i leddene, eller i bena (ekstremiteter), bryst eller rygg,
- feber, hevelse i bena, føle seg dårlig,
- problemer med leverfunksjonen (sett ved blodprøver) og økt bilirubin i blodet (skilt ut via leveren).

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

- infeksjon i blod, urinveisinfeksjon, infeksjon i huden, infeksjoner i nese og svelg, soppinfeksjoner (inkludert de i munnen), influensa, mage-tarmkatarr (gastroenteritt), tannbyll,
- klumper under huden (lipoma),
- nedgang i blodlegemer, inkludert blodplater, fortynning av blod (sett i prøver),
- allergi,
- diabetes, redusert kalium i blod, underernæring, økt triglyserider i blod,
- forvirringstilstand, panikkanfall, nedstemthet, redusert libido,
- talevansker, svekket hukommelse, tap av bevegelseskoordinasjon, balanseforstyrrelse, besvimelse, nerveskader (nevropati) og sanseproblemer,
- tåkesyn eller dobbeltsyn,
- vertigo, øresmerter,
- uregelmessig hjerterytme og hjertebank (arytmier), brystsmarter og hjerteinfarkt,
- blodpropp i de dype venene, høyt eller lavt blodtrykk, hetetokter, kalde lemmer (ekstremiteter), lilla flekker på huden,
- blodpropp i venene i lungene (lungeemboli), kollapset lunge, hoste opp blod, astma, kortpustethet ved anstrengelse,
- tarmforstoppelse, væskeansamling i buken, betennelse i tynntarmen eller tykktarmen, magen eller spiserøret, smerter i nedre del av magen, magesmerter, halsbrann (refluks av mat fra magesekk), blod i avføringen,
- gulsott (gulfarging av hud og øyne),
- hudsår og blemmer, reaksjon i huden med sollys, røde håndflater, hevelse eller smerter i ansiktet
- hevelse eller stivhet i ledd, skjelettsmerter, muskelsvakhet eller stivhet,
- væskeansamling i nyrene, økt hyppighet av vannlating om natten, inkontinens, blod i urinen, økning i blodkreatinin (tegn på nedsatt nyrefunksjon),
- uvanlig blødning fra skjeden,
- hevelse (ødem), frynsinger og stivhet.

Noen av disse bivirkningene er vanligere når kapecitabin brukes sammen med andre legemidler for behandling av kreft. Andre bivirkninger som er sett i denne sammenhengen er følgende:

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

- reduksjon av natrium, magnesium eller kalsium i blodet, økning i blodsukker,
- nervesmerter,
- ringing eller summing i ørene (tinnitus), tap av hørsel,
- venebetennelse,
- hikke, endring i stemmen,
- smerte eller endret / unormal følelse i munnen, smerter i kjeven,
- svetting, nattesvette,
- muskelkramper,
- vanskeligheter med vannlating, blod eller protein i urinen,
- blåmerker eller reaksjon på injeksjonsstedet (forårsaket av legemidler gitt ved injeksjon på samme tid).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) inkluderer:

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

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

- alvorlig hudreaksjon, slik som utslett, sårdannelse- og blemmedannelse som kan innebære omfatte sår i munn, nese, genitaliakjønnsorganer, hender, føtter og øyne (røde og hovne øyne).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Capecitabine SUN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen, etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Capecitabine SUN

- Virkestoffet er capecitabin. Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg capecitabin.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: talkum (E553b), vannfri laktose, krysskarmellosenatrium (E468), hypromellose (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), magnesiumstearat (E572).
 - Tablettedrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), laktosemonohydrat, makrogol, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Capecitabine SUN ser ut og innholdet i pakningen

Capecitabine SUN 150 mg er ovale, bikonvekse lys ferskenfargede filmdrasjerte tabletter med inskripsjon «150» på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Hver pakke inneholder 60 filmdrasjerte tabletter (6 blistere á 10 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlandē/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Kandelstrasse 7

79199 Kirchzarten

Deutschland

tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.

C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13

Mataro, 08302

Barcelona

España

tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France

34, Rue Jean Mermoz

78600 Maisons Laffitte

France

tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.

Via Luigi Rizzo, 8

I-20151 – Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited

4100 Park Approach

Thorpe Park

Leeds

LS15 8GB

United Kingdom

tel. +44 (0) 113 397 08 70

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

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

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Capecitabine SUN 500 mg filmdrasjerte tabletter capecitabin

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Capecitabine SUN er og hva det brukes mot

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

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

Capecitabine SUN kan brukes enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Capecitabine SUN

Bruk ikke Capecitabine SUN

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Ta kontakt med legen din før du bruker Capecitabine SUN dersom du

- har lever- eller nyresykdom,
- har eller har hatt hjerteproblemer (f.eks. uregelmessig hjerterytme eller smerter i brystet, kjeve og rygg som kommer ved fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodtilstrømningen til hjertet),
- har hjernesykdommer (f.eks. kreft som har spredd seg til hjernen eller nerveskade (nevropati)),
- har kalsiumforstyrrelser (påvist i blodprøver),
- har diabetes,
- ikke klarer å holde på mat eller drikke på grunn av alvorlig kvalme eller brekninger
- har diaré,
- er eller blir dehydrert (uttørket),
- har ubalanse av ioner i blodet (elektrolyttforstyrrelser, påviset i tester),
- har en forhistorie med øyeproblemer, da det kan hende du trenger ekstra oppfølging,
- har en alvorlig hudreaksjon.

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel: DPD-mangel er en sjelden medfødt tilstand som vanligvis ikke er forbundet med helseproblemer, med mindre du får visse legemidler. Hvis du har en uoppdaget DPD-mangel og tar Capecitabine SUN, kan du oppleve alvorlige former av bivirkningene listet opp under avsnitt 4, Mulige bivirkninger. Kontakt legen din umiddelbart hvis du er bekymret for noen av bivirkningene eller du merker noen bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget (se avsnitt 4, Mulige bivirkninger).

Barn og ungdom

Capecitabine SUN skal ikke brukes til barn og ungdom. Ikke gi Capecitabine SUN til barn og ungdom.

Andre legemidler og Capecitabine SUN

Rådfør deg med lege eller apotek før du starter behandlingen, dersom du bruker, nylig har brukt eller må bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Dette er svært viktig, fordi det kan forsterke eller svekke effekten av legemidlene dersom du tar mer enn ett legemiddel på samme tid. Du må være spesielt forsiktig dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler mot gikt (allopurinol),
- blodfortynnende legemidler (kumarin, warfarin),
- visse antivirale legemidler (sorivudin og brivudin),
- legemidler mot krampeanfallet eller skjelvinger (fenytoin),
- et legemiddel til behandling av kreft (interferon alfa),
- strålebehandling og visse legemidler som brukes for å behandle kreft (folinsyre, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- legemidler brukt til å behandle folatmangel.

Inntak av Capecitabine SUN sammen med mat og drikke

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

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Før du starter behandlingen må du fortelle legen din om du er gravid, om du tror at du kan være gravid eller om du planlegger å bli gravid. Du må ikke bruke Capecitabine SUN hvis du er gravid eller tror du kan være gravid.

Sikre prevensjonsmidler må brukes av pasienter under behandling med Capecitabine SUN.

Du må ikke amme hvis du bruker Capecitabine SUN.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Capecitabine SUN inneholder vannfri laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse mot enkelte sukkerarter må du ta kontakt med legen din før du bruker dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Capecitabine SUN

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

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

Capecitabine SUN kapsler skal **svelges hele sammen med vann og innen 30 minutter etter et måltid.**

Legen din vil forskrive en dose og et behandlingsregime som er riktig for deg. Dosen med Capecitabine SUN er basert på kroppsoverflaten din. Denne beregnes etter din høyde og vekt. Den vanlige dosen for voksne er 1250 mg/m² av kroppsoverflaten og tas to ganger daglig (morgen og kveld). To eksempler gis her: En person med kroppsvekt 64 kg og høyde 1,64 m, har en kroppsoverflate på 1,7 m² og skal ta 4 tabletter på 500 mg og 1 tablett på 150 mg to ganger daglig. En person med kroppsvekt 80 kg og høyde 1,80 m, har en kroppsoverflate på 2,00 m² og skal ta 5 tabletter på 500 mg og to ganger daglig.

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

I kombinasjon med andre legemidler kan den vanlige dosen for voksne være mindre enn 1250 mg/m² av kroppsoverflaten og det kan hende du må ta tablettene over en annen tidsperiode (for eksempel hver dag, uten hvileperiode).

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

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

- Ta tablettene **morgen og kveld** som forskrevet av legen din.
- Ta tablettene innen **30 minutter etter avsluttet måltid** (frokost og middag).
- Det er viktig at du tar alle legemidlene som forskrevet av legen din.

Dersom du tar for mye av Capecitabine SUN

Ta kontakt med legen din så snart som mulig før du tar den neste dosen.

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

Dersom du har glemt å ta Capecitabine SUN

Ta ikke den glemte dosen og ta ikke en dobbelt dose neste gang. Fortsett i stedet ditt vanlige doseringsregime og ta kontakt med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Capecitabine SUN

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

- **Diaré:** Hvis du har en økning på 4 eller flere avføringer daglig i forhold til din normale avføring, eller diaré om natten.
- **Brekninger:** Hvis du kaster opp mer enn en gang i løpet av en 24-timers periode.
- **Kvalme:** Hvis du mister appetitten, og matmengden du spiser hver dag er mye mindre enn vanlig.
- **Betennelse i munnslimhinnen:** Hvis du har smerter, rødhet, hevelse eller sår i munnen din og/eller svelget.
- **Hånd-og-fot hudreaksjon:** Hvis du har smerter, hevelse, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter.
- **Feber:** Hvis du har en temperatur på 38°C eller høyere.
- **Infeksjon:** Hvis du opplever tegn på infeksjon forårsaket av bakterier eller virus, eller andre organismer.
- **Brystmerter:** Hvis du opplever smerter midt i brystet, særlig hvis det oppstår ved anstrengelse.
- **Stevens-Johnson syndrom:** Hvis du opplever smertefullt rødt eller lilla utslett som sprer seg, og blemmer og/eller andre sår begynner å vises på slimhinner (f.eks munn og lepper), spesielt hvis du tidligere har hatt lysfølsomhet, infeksjoner i luftveiene (f.eks bronkitt) og/eller feber.

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

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

- buksmerter
- utslett, tørr hud eller kløe i huden
- tretthet
- redusert appetitt (anoreksi).

Disse bivirkningene kan bli alvorlige, derfor er det viktig at du **alltid kontakter legen din omgående** hvis du begynner å merke symptomer på en bivirkning. Legen din vil kanskje gi deg anvisninger om å sette ned dosen og/eller midlertidig avbryte behandlingen med Capecitabine SUN. Dette vil være med på å redusere sannsynligheten for at bivirkningen fortsetter eller utvikler seg til å bli alvorlig.

Andre bivirkninger er:

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

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer eller røde blodlegemer (sett i prøver),
- dehydrering, vekttap,
- søvnløshet (insomnia), depresjon,
- hodepine, søvnighet, svimmelhet, unormal følelse i huden (nummenhet eller prikkende følelse), smaksendringer,
- øyeirritasjon, økt tåreflod, rødhet i øyet (konjunktivitt),
- betennelse i blodårene (tromboflebitt),

- kortpustethet, neseblødning, hoste, rennende nese,
- forkjølelsessår eller andre herpes infeksjoner,
- infeksjoner i lungene eller luftveiene (f.eks. lungebetennelse eller bronkitt),
- blødning fra tarmen, forstoppelse, smerter i øvre del av magen, fordøyelsesbesvær, overflødig luft, munntørhet,
- hudutslett, håravfall (alopecia), rødhet i huden, tørr hud, kløe (pruritus), misfarging av huden, hudavskalling, betennelse i huden, neglforandringer,
- smerter i leddene, eller i bena (ekstremiteter), bryst eller rygg,
- feber, hevelse i bena, føle seg dårlig,
- problemer med leverfunksjonen (sett ved blodprøver) og økt bilirubin i blodet (skilt ut via leveren).

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

- infeksjon i blod, urinveisinfeksjon, infeksjon i huden, infeksjoner i nese og svelg, soppinfeksjoner (inkludert de i munnen), influensa, mage-tarmkatarr (gastroenteritt), tannbyll,
- klumper under huden (lipoma),
- nedgang i blodlegemer, inkludert blodplater, fortynning av blod (sett i prøver),
- allergi,
- diabetes, redusert kalium i blod, underernæring, økt triglyserider i blod,
- forvirringstilstand, panikkanfall, nedstemthet, redusert libido,
- talevansker, svekket hukommelse, tap av bevegelseskoordinasjon, balanseforstyrrelse, besvimelse, nerveskader (nevropati) og sanseproblemer,
- tåkesyn eller dobbeltsyn,
- vertigo, øresmerter,
- uregelmessig hjerterytme og hjertebank (arytmier), brystmerter og hjerteinfarkt,
- blodpropp i de dype venene, høyt eller lavt blodtrykk, hetetokter, kalde lemmer (ekstremiteter), lilla flekker på huden,
- blodpropp i venene i lungene (lungeemboli), kollapset lunge, hoste opp blod, astma, kortpustethet ved anstrengelse,
- tarmforstoppelse, væskeansamling i buken, betennelse i tynntarmen eller tykktarmen, magen eller spiserøret, smerter i nedre del av magen, magesmerter, halsbrann (refluks av mat fra magesekk), blod i avføringen,
- gulsott (gulfarging av hud og øyne),
- hudsår og blemmer, reaksjon i huden med sollys, røde håndflater, hevelse eller smerter i ansiktet
- hevelse eller stivhet i ledd, skjelettsmerter, muskelsvakhet eller stivhet,
- væskeansamling i nyrene, økt hyppighet av vannlating om natten, inkontinens, blod i urinen, økning i blodkreatinin (tegn på nedsatt nyrefunksjon),
- uvanlig blødning fra skjeden,
- hevelse (ødem), frynsinger og stivhet.

Noen av disse bivirkningene er vanligere når kapecitabin brukes sammen med andre legemidler for behandling av kreft. Andre bivirkninger som er sett i denne sammenhengen er følgende:

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

- reduksjon av natrium, magnesium eller kalsium i blodet, økning i blodsukker,
- nervesmerter,
- ringing eller summing i ørene (tinnitus), tap av hørsel,
- venebetennelse,
- hikke, endring i stemmen,
- smerte eller endret / unormal følelse i munnen, smerter i kjeven,
- svetting, nattesvette,
- muskelkramper,
- vanskeligheter med vannlating, blod eller protein i urinen,
- blåmerker eller reaksjon på injeksjonsstedet (forårsaket av legemidler gitt ved injeksjon på samme tid).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) inkluderer:

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

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Capecitabine SUN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterpakningen, etter Utløpsdato.

Oppbevares ved høyst 25°C.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Capecitabine SUN

- Virkestoff er capecitabin. Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg capecitabin.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: talkum (E553b), vannfri laktose, krysskarmellosenatrium (E468), hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), magnesiumstearat (E572).
 - Tablettedrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), laktosemonohydrat, makrogol, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Capecitabine SUN ser ut og innholdet i pakningen

Capecitabine SUN 500 mg er ovale, bikonvekse lys ferskenfargede filmdrasjerte tabletter med inskripsjon «500» på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Hver pakke inneholder 120 filmdrasjerte tabletter (12 blistere á 10 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Хрватска/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/

Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/

Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Kandelstrasse 7

79199 Kirchzarten

Deutschland

tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.

C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13

Mataro, 08302

Barcelona

España

tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France

34, Rue Jean Mermoz

78600 Maisons Laffitte

France

tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.

Via Luigi Rizzo, 8

I-20151 – Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited

4100 Park Approach

Thorpe Park

Leeds

LS15 8GB

United Kingdom

tel. +44 (0) 113 397 08 70

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

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

Utgått markedsføringstillatelse