VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg laktose.

Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg kapecitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg laktose.

Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettene er lyse ferskenfargede, avlange, bikonvekse tabletter som er 11,4 mm lange og 5,3 mm brede, merket med "150" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettene er hvite til gråhvite, avlange, bikonvekse tabletter som er 14,6 mm lange og 6,7 mm brede, merket med "300" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter
Tablettene er ferskenfargede, avlange, bikonvekse tabletter som er 15,9 mm lange og 8,4 mm brede, merket med "500" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ecansya er indisert som behandling for:

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

- metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).

- førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platina-basert regime (se pkt. 5.1).

- i kombinasjon med docetaksel (se pkt. 5.1), til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoksisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin.

- 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 Ecansya 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/m^2 to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m^2) 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/m^2 ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m^2 to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m^2 ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m^2 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-emese, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oksaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oksaliplatin. Adjuvant behandling hos pasienter med kolonkreft stadie III anbefales i 6 måneder.

Brystkreft
I kombinasjon med docetaksel er anbefalt startdose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1250 mg/m^2 to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaksel gitt i dosen 75 mg/m^2 som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke. Pasienter som får kapecitabin pluss docetaksel i kombinasjon bør premedisineres med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaksel, før docetaksel administreres.

Ecansya doseberegninger

Tabell 1 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1250 mg/m^2.

	Dosenivå 1250 mg/m^2 (to ganger daglig)					
	Full dose 1250 mg/m^2	Antall 150 mg tabletter, 300 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter per 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 per administrasjon (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dose per administrasjon (mg)	Dose per administrasjon (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

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

	Dosenivå 1000 mg/m^2 (to ganger daglig)					
	Full dose 1000 mg/m^2	Antall 150 mg tabletter, 300 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter per 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 per administrasjon (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dose per administrasjon (mg)	Dose per administrasjon (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

<u>*Dosejusteringer under behandlingen:*</u>

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, f.eks. alopesi, 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)**
• *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
• *Grad 4*		
- 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 nøytrofiltall < 1,5 x 10^9/l og/eller trombocyttall < 100 x 10^9/l bør ikke behandles med kapecitabin. Hvis ikke-planlagte laboratorieprøver underveis i en behandlingssyklus viser at nøytrofiltallet synker til under 1,0 x 10^9/l eller at blodplatetallet synker til under 75 x 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 [Cockroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-50 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/m^2. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1000 mg/m^2. 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 sammenlignet med yngre pasienter. Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (> 65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenlignet med unge pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥ 60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaksel:* 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/m^2 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 docetaksel, kan kapecitabindosen forsiktig økes til 1250 mg/m^2 2 ganger daglig.

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

Administrasjonsmåte
Ecansya tabletter skal svelges hele med vann innen 30 minutter etter et måltid.
Ecansya tabletter skal ikke knuses eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Overfølsomhet overfor kapecitabin eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller fluorouracil.
- Kjent, total 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).
- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaksjon med andre

legemidler).
- Hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av legemidlene i kombinasjonsregimet, må ikke det legemidlet benyttes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisitet
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, kvalme, 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
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. Vedvarende eller alvorlig hånd-fot syndrom (grad 2 og over) kan til slutt medføre tap av fingeravtrykk som kan påvirke identifikasjon av pasienten. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-fot syndromet 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 ved 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 Ecansya.

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

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

Nedsatt leverfunksjon
På grunn av mangelen på data vedrørende sikkerhet og effekt 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 x øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av transaminaser (ALAT, ASAT) på > 2,5 x øvre referanseverdi oppstår. Behandling med kapecitabin som monoterapi kan gjenopptas når bilirubin synker til ≤ 3,0 x øvre referanseverdi eller hepatisk aminotransferase synker til ≤ 2,5 x 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 sammenlignet med den totale populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.3).

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

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

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

Delvis DPD mangel
Det er estimert at 3 9 % av den hvite befolkningen har delvis DPD-mangel. Pasienter med delvis DPD mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksisitet. Redusert startdose bør vurderes

for å begrense toksisiteten. DPD mangel er en parameter som bør vurderes sammen med andre rutinemessige tiltak for dosereduksjon. Redusert startdose kan påvirke behandlingseffekten. Hvis det ikke forekommer alvorlig toksisitet, kan påfølgende doser økes under tett monitorering.

Testing for DPD mangel
Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med Ecansya anbefales til tross for usikkerhet rundt optimale testmetoder før behandling. Gjeldende kliniske retningslinjer bør tas i betraktning.
Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økte uracilnivåer i blodet med risiko for feildiagnostisering av DPD-mangel hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Capecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

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

Noen DPYD-varianter kan forårsake totalt fravær eller reduksjon av DPD enzymaktivitet. Dette gjelder de 4 DPYD-variantene c.1905+1G>A [også kjent som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3. Andre sjeldne varianter kan også være forbundet med økt risiko for alvorlig eller livstruende toksisitet.

Det er kjent at visse homozygote og sammensatte heterozygote mutasjoner i DPYD genlokasjonen forårsaker totalt eller nær totalt fravær av DPD enzymaktivitet. (Dette gjelder f. eks. kombinasjoner av de fire variantene med minst ett c.1905+1G>A-allele eller c.1679T>G-allele.)

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

Frekvensen av den heterozygote c.1905+1G>A genotypen i DYPD genet hos hvite pasienter er omtrent 1 %. Den er 1,1 % for c.2846A>T, 2,6–6,3 % for c.1236G>A/HapB3 varianter og 0,07 til 0,1 % for c.1679T>G.

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

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

Forhøyede uracilkonsentrasjoner før behandling er forbundet med økt risiko for toksisitet. Til tross for usikkerhet rundt terskelverdiene av uracil som definerer total og delvis DPD mangel, bør et uracilnivå i blodet på ≥16 ng/ml og <150 ng/ml anses som et tegn på delvis DPD mangel forbundet med økt risiko for fluoropyrimidintoksisitet. Et uracilnivå i blodet på ≥150 ng/ml bør anses som tegn på total DPD mangel forbundet med risiko for livstruende eller dødelig fluoropyrimidintoksisitet.
Uracilnivåer i blodet skal tolkes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se «Testing for DPD-mangel» ovenfor).

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 hensiksmessig.

Alvorlige hudreaksjoner
Ecansya kan indusere alvorlige hudreaksjoner, slik som Stevens-Johnson syndrom og toksisk

epidermal nekrolyse. Ecansya bør seponeres permanent hos pasienter som opplever en alvorlig hudreaksjon under behandling.

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Interaksjon med andre legemidler

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

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

Kumarinderiverte antikoagulantia
Endrede koagulasjonsparametre og/eller 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 enkeltdose på 20 mg 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 antikoagulantiadosen 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 dets 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/m^2 per dag mens den er kun 2000 mg/m^2 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.

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 (MTD) for kapecitabin var 2000 mg/m^2 per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m^2 per dag) sammenlignet med 3000 mg/m^2 per dag når kapecitabin ble brukt alene.

Stråleterapi
MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3000 mg/m^2 per dag. Ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft er MTD for kapecitabin 2000 mg/m^2 per dag, enten man benytter et kontinuerlig regime eller gir stråleterapi daglig fra mandag til fredag gjennom en 6 ukers behandlingssyklus.

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

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

Interaksjon med mat
I alle kliniske studier ble pasientene instruert i å ta kapecitabin innen 30 minutter etter måltid. Siden tilgjengelige data vedrørende sikkerhet og effekt 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 og i 6 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.
Basert på genetiske toksisitetsresultater, bør mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bruke prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

Graviditet
Det 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 forventede effekter av fluoropyrimidin-derivater. Kapecitabin er kontraindisert hos gravide.

Amming
Det er ikke kjent om kapecitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det har ikke blitt utført studier for å vurdere effekten kapecitabin har på melkeproduksjonen eller dets tilstedeværelse i morsmelk. Hos diegivende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dets metabolitter funnet i melken.

Ettersom potensialet for skade på spedbarn som ammes er ukjent, bør amming avbrytes under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med kapecitabin.

Fertilitet
Det finnes ikke data vedrørende Ecansya og påvirkning på fertilitet. De pivotale Ecansya 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

Ecansya 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), fatigue (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 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 (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 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

Organklasse-system	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
Infeksiøse og parasittære sykdommer	-	Herpes infeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon	Sepsis,urinveis-infeksjon, cellulitt, tonsilitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll	-
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	-	-	Lipom	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	-	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, økt INR/ økt protrombintid	-
Forstyrrelser i immunsystemet	-	-	Hypersensitivitet	Angioødem (sjelden)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Dehydrering, vekttap	Diabetes, hypokalemi, apetittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi	-
Psykiatriske lidelser	-	Søvnløshet, depresjon	Forvirring, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido	-
Nevrologiske sykdommer	-	Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesier, smaksforstyrrelser	Afasi, nedsatt hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati	Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)
Øyesykdommer	-	Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet	Redusert synskarphet, dobbeltsyn	Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), punktkeratitt (sjelden)
Sykdommer i øre og labyrint	-	-	Vertigo, øresmerte	-

Organklasse-system	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
Hjertesykdomme r	-	-	Ustabil angina, angina pectoris, myokard iskemi/infarkt, atrieflimmer, arytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner	Ventrikkelflimmer (sjelden) , QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi (sjelden), vasospasmer (sjelden)
Karsykdommer	-	Tromboflebitt	Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hetebølger, perifer kulde	-
Sykdommer i respirasjonsorga ner, 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, munntørrhet	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	-	Hyperbilirubinem i, unormale leverfunksjonspr øver	Gulsott	Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)
Hud- og underhudssykdo mmer	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom**	Utslett, alopesi, erytematøst utslett, tørr hud, pruritus, hyperpigmenterin g av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer , neglesymptomer	Blemmer, sår i huden,utslett, urtikaria, fotosensitivitetsreaks joner, palmar erytem, hovent ansikt, purpura, betennelsesreaksjon 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)

Organklasse-system	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
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, nokturi, økt kreatinin i blodet,	-
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	-	-	Vaginal blødning	-
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss tedet	Fatigue (tretthet), asteni	Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystsmerter	Ødemer, frysninger, influensalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur	-

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

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 monoterpati eller plassert i **en høyere frekvensgruppe** sammenlignet 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 docetaksel 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.

Organklassesystem	Svært vanlige *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, +nøytropen feber, trombocytopeni	Benmargssuppresjon, +febril nøytropeni	-
Forstyrrelser i immunssytemet	-	Hypersensitivitet	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyperglykemi	-
Psykiatriske lidelser	-	Søvnproblemer, angst	-
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, dysestesi, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, dysgeusi, hodepine	Nevrotoksisitet, tremor, nevralgi, hypersensitivitetsreaksjon, 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, 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	-

Organklassesystem	Svært vanlige *Alle grader*	Vanlige *Alle grader*	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
Sykdommer i nyre og urinveier	-	Hematuri, proteinuri, redusert kreatinin clearance i nyre, 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, influensalignende 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/m^2 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/docetaksel armen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabindosen på 1000 mg/m^2 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 økt risiko for å utvikle HFS: økende kapacitabin startdose (gram), avtagende kumulativ kapecitabindose (0,1*kg), økende realtiv doseintensitet i de første seks ukene, økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (for hvert tiårsintervall), kvinnelig kjønn, 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 kapacitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (10 års alderstillegg), og kvinnelig kjønn. Følgende co-variater hadde en statistisk signifikant forbindelse med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabindose (0,1*kg) og økende realtiv 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 klinsk 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 %.

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

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)
En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter ≥ 60 år behandlet med kapecitabin som monoterapi og en analyse fra pasienter behandlet med kapecitabin pluss docetaksel 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 docetaksel 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 kvinner en statistisk signifikant økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

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 sammenlignet 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

Symptomer
Manifestasjoner av akutt overdosering inkluderer kvalme, brekninger, diaré, mucositt, gastrointestinal irritasjon og blødning og benmargssuppresjon.

Behandling
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, ATC-kode: L01B C06.

Kapecitabin er et ikke-cytotoksisk fluoropyrimidin karbamat, som virker som et oralt 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 docetaksel. Bakgrunnen for dette kan være at docetaksel oppregulerer tymidinfosforylase.

Det er holdepunkter for at metabolismen av 5-FU i den anabolske kjeden blokkerer metyleringen av desoksyuridylsyre til tymidylsyre 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 proliferer 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/m^2 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/m^2 leukovorin intravenøst etterfulgt av 425 mg/m^2 intravenøs bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver dag i 28 dager, i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med intravenøs 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 ratio 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 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 III studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (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/m^2 to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1 ukes hvileperiode) i kombinasjon med oksaliplatin (130 mg/m^2 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 3 årige 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 total overlevelse 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 total overlevelse var 78 % for XELOX versus 74 % for 5-FU/LV. Data for effekt er basert på median observasjonstid på 59 måneder for total overlevelse 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 fase III multisenterstudier (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektal kreft. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av 1 ukes pause, og gitt som 3 ukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m^2 leukovorin intravenøst etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m^2 intravenøst 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 på 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 oksaliplatin eller i kombinasjon med oksaliplatin 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 Leukovorin 5-fluorouracil	85 mg/m^2 intravenøst 2 timer 200 mg/m^2 intravenøst 2 timer 400 mg/m^2 intravenøs bolus, fulgt av 600 mg/ m^2 intravenøst 22 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uke Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke 5-fluorouracil intravenøst bolus/infusjon, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatin Kapecitabin	130 mg/m^2 intravenøst 2 timer 1000 mg/m^2 oralt to ganger daglig	Oxaliplatin på dag 1, hver 3. uke Kapecitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (fulgt av 1 uke uten behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-fluorouracil: intravenøs bolus injeksjon umiddelbart etter leukovorin			

Non-inferioritet ble påvist for XELOX-armene sammenlignet med armer med FOLFOX-4 i en total

sammenligning av progresjonsfri overlevelse i den målbare pasientpopulasjonen og i ”intent-to-treat” populasjonen (se tabell 7). Resultatene indikerer at XELOX er ekvivalent med FOLFOX-4 med hensyn 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 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 imidlertid ikke resultatene fra den generelle PFS og OS analysen: hazard ratio for XELOX versus FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5% KI; 1,07 - 1,44. Selv om sensitivitetsanalysen viser at forskjeller i behandlingsregimer og tidspunkt for vurdering av tumor påvirker PFS analysen for pasienter på behandling, er ikke en fullstendig forklaring på dette resultatet funnet.

Tabell 7 Viktigste effektresultater 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=937; 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=målbar pasientpopulasjon; **ITT=”intent-to-treat” populasjon

I en randomisert, kontrollert fase III studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1000 mg/m^2 i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n=410) eller kombinasjonsbehandling (n=410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m^2 på dag 1), og tredjelinje kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m^2 to ganger daglig i 14 dager) og oksaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1000 mg/m^2 to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1000 mg/m^2 to ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m^2 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 imdlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenlignet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 1000 mg/m^2 to

ganger daglig på dagene 1 til 14 i en tre ukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m^2 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 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 total overlevelse 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 hyppig 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 total overlevelse var kortere for XELIRI versus FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 måneder og total overlevelse 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 sammenlignet 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 total overlevelse 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/m^2 to ganger daglig i 14 dager + irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder, p=0,64, total overlevelse 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/m^2 i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI-regime med kapecitabin (800 mg/m^2 to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan (200 mg/m^2 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/m^2 to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oksaliplatin (130 mg/m^2 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 under:

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK-studien

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: N=127)***	***Modifisert XELIRI+ bevacizumab*** ***(ITT: N=120)***	***Hazard ratio*** ***95 % KI*** ***P verdi***
Progresjonsfri overlevelse etter 6 måneder			
ITT ***95 % KI***	***76 %*** ***69 – 84 %***	***84 %*** ***77 - 90%***	**-**

Median progresjonsfri overlevelse			
ITT ***95 % KI***	***10,4 måneder*** ***9,0 – 12,0***	***12,1 måneder*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***P=0,30***
Median total overlevelse			
ITT ***95 % KI***	***24,4 måneder*** ***19,3 – 30,7***	***25,5 måneder*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***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 oksaliplatin som andrelinjebehandling ved metastaserende kolorektalkreft. I denne studien ble 627 pasienter med metastaserende kolorektalt karsinom, som tidligere hadde fått behandling med irinotekan i kombinasjon med et fluoropyrimidin 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 effektresultater 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	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Fremskreden ventrikkelkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med fremskreden ventrikkelkreft støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling av fremskreden ventrikkelkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m^2 som en 2 timers infusjon hver tredje uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til 5-FU (800 mg/m^2 per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver tredje uke) og cisplatin (80 mg/m^2 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). Median for progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). ”Hazard ratio” for overlevelse (total overlevelse) var lik ”hazard ratio” for progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Median 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 kapecitabin med 5–FU og oksaliplatin, 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 2 x 2 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), oksaliplatin (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), oksaliplatin (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 kapecitabin versus 5-FU-baserte regimer (hazard ratio 0,86; 95 % KI 0,8 - 0,99) og for oksaliplatin versus cisplatin-baserte regimer (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80 til 1,1). Median for total overlevelse var 10,9 måneder for kapecitabin-baserte regimer og 9,6 måneder for 5-FU baserte regimer. Median for total overlevelse var 10,0 måneder for cisplatin-baserte regimer og 10,4 måneder for oksaliplatin-baserte regimer.

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

Kolon-, kolorektal- og fremskreden ventrikkelkreft: metaanalyse
En metaanalyse 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 docetaksel ved lokal avansert eller metastaserende brystkreft
Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruken av kapecitabin i kombinasjon med docetaksel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studien ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode og docetaksel 75 mg/m^2 gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaksel som monoterapi (100 mg/m^2 gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelsen var høyere i kapecitabin + docetaksel gruppen (p=0,0126). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaksel) vs. 352 dager (docetaksel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (kapecitabin+docetaksel) vs. 29,7 % (docetaksel som monoterapi); p=0,0058. Tid til progresjon var

lenger i kapecitabin + docetaksel kombinasjonsgruppen ($p < 0,0001$). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin+docetaksel) vs. 128 dager (docetaksel 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 antracyklinholdig kjemoterapi har sviktet eller hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studiene 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-, ventrikkel- og brystkreft) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet hånd-fot syndrom (HFS) hadde en lengre total overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS. Median total overlevelse 1100 dager (95 % KI 1007; 1200) vs 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder kapecitabin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved adenokarsinom i kolon og rektum, gastrisk adenokarsinom og brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502-3514 mg/m^2/dag. Parametrene 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 tilgjengeligheten 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}, mikrog/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 (mikrog•time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Distribusjon
In vitro studier av humant plasma 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 cytidindeaminase, hovedsakelig lokalisert i lever og tumorvev. Videre katalytisk aktivering av 5′-DFUR skjer ved hjelp av tymidinfosforylase (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 kolorektale tumorer og i 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). Tymidinfosforylase aktiviteten var 4 ganger høyere i primære kolorektale tumorer enn i tilstøtende normalt vev. I henhold til immunhistokjemiske studier synes tymidinfosforylase hovedsakelig å være lokalisert i stromale tumorceller.

5-FU nedbrytes ytterligere av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) til det betydelig mindre toksiske dihydro-5-fluorouracil (FUH_2). 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. Dihydropyrimidin dehydrogenase-aktiviteten (DPD) er det hastighetsbegrensende steget. DPD-mangel kan medføre økt toksisitet av kapecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

Eliminasjon
Halveringstiden i elimineringsfasen ($t_{½}$, 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 uendret i urinen.

Kombinasjonsbehandling
Fase I studier som evaluerte effekten av kapecitabin på farmakokinetikken til enten docetaksel eller paklitaksel og vice versa viste ingen effekt av kapecitabin på farmakokinetikken til docetaksel eller paklitaksel (C_{max} og AUC), og ingen effekt av docetaksel eller paklitaksel på farmakokinetikken til 5´-DFUR.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner
Etter kapecitabin behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1250 mg/m^2 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.

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 sammenlignet med pasienter uten nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen farmakokinetiske data på pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
Basert på en farmakokinetisk studie med kreftpasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon er det ingen tegn på effekt av kreatinin clearance på farmakokinetikken til det intakte legemidlet 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 til 5′-DFUR eller 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/m^2 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 fluoropyrimidiner, på det gastrointestinale, lymfoide og hemopoietiske 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/m^2 dag).

En to-årig karsinogenitetsstudie 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 embryoresorpsjon 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 (kinesisk 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 Hjelpestoffer

<u>Tablettkjerne</u>
Laktose
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose (E-5)
Magnesiumstearat

<u>Tablettdrasjering</u>
- *Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter*

Hypromellose (6 cps)
Talkum
Titandioksid (E 171)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)

- *Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter*

Hypromellose (6 cps)
Talkum
Titandioksid (E 171)

- *Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter*

Hypromellose (6 cps)

Talkum
Titandioksid (E 171)
Rødt jernoksid (E 172)
Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Aluminium/aluminium-blisterpakninger
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium- eller PVC/PVdC/aluminium-blisterpakning inneholdende 10 filmdrasjerte tabletter. Hver pakke inneholder 30, 60 eller 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for sikker håndtering av cytostatika skal følges.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
- *Aluminium/aluminium-blisterpakninger*

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/001
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/002
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger*

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/004
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/005
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
- *Aluminium/aluminium-blisterpakninger*

30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/007
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/008
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger*
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/010
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/011
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter
- *Aluminium/aluminium-blisterpakninger*
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/013
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/014
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger*
30 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/016
60 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/017
120 filmdrasjerte tabletter: EU/1/12/763/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 april 2012
Dato for siste fornyelse: 9 desember 2016

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) 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(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter

kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/001 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/003 120 filmdrasjerte tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/004 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/005 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/006 120 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ecansya 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter

Flerspråklig blisterpakning:
Ecansya 150 mg tabletter

kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter

kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/007 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/008 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/009 120 filmdrasjerte tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/010 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/011 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/012 120 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ecansya 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter

Flerspråklig blisterpakning:
Ecansya 300 mg tabletter

kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter

kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Aluminium/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/013 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/014 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/015 120 filmdrasjerte tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blisterpakninger
EU/1/12/763/016 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/017 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/12/763/018 120 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ecansya 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter

Flerspråklig blisterpakning:
Ecansya 500 mg tabletter

kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Ecansya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ecansya
3. Hvordan du bruker Ecansya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ecansya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ecansya er og hva det brukes mot

Ecansya tilhører en gruppe legemidler kalt cellegift, som stopper veksten av kreftceller. Ecansya inneholder kapecitabin, som selv ikke er en cellegift. Det er etter at stoffet blir tatt opp i kroppen, at det omdannes det til et aktivt middel mot kreft (omdannelsen skjer oftere i kreftvev enn i vanlig vev).

Ecansya brukes til behandling av kreft i tykktarmen, endetarmen eller magesekken, eller til behandling av brystkreft. I tillegg kan Ecansya brukes for å forebygge ny kreft i tykktarmen etter at svulsten er fullstendig fjernet ved kirurgi.

Ecansya kan brukes enten alene eller sammen med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Ecansya

Bruk ikke Ecansya:
- dersom du er allergisk overfor kapecitabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Du må informere legen din dersom du vet at du er allergisk eller overfølsom overfor dette legemidlet.
- hvis du tidligere har hatt alvorlige reaksjoner på fluoropyrimidin behandling (en gruppe legemidler mot kreft, slik som fluorouracil).
- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har svært lave verdier av hvite blodlegemer eller blodplater i blodet (leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni).
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer.
- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel).
- hvis du blir behandlet nå eller har blitt behandlet i løpet av de siste 4 ukene med brivudin som en del av behandling av herpes zoster (vannkopper eller helvetesild).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Ecansya

- hvis du vet at du har delvis mangel i aktiviteten av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har et familimedlem som har delvis eller total mangel på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har lever- eller nyresykdommer
- hvis du har eller har hatt hjerteproblemer (f.eks. unormale hjerteslag eller smerter i bryst, kjeve og rygg forårsaket av fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodstrømmen til hjertet)
- hvis du har hjernesykdom (f.eks. kreft som har spredd seg til hjernen) eller nerveskade (nevropati)
- hvis du har kalsium ubalanse (sett i blodprøver)
- hvis du har diabetes
- hvis du ikke klarer å holde på mat eller drikke på grunn av alvorlig kvalme eller brekninger
- hvis du har diaré
- hvis du er eller blir dehydrert (uttørket)
- hvis du har ubalanse av elektrolytter i blodet (elektrolyttforstyrrelse, sett i prøver)
- hvis du har hatt øyeproblemer, da det kan hende du trenger ekstra oppfølging
- hvis du har en alvorlig hudreaksjon.

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

Barn og ungdom
Ecansya skal ikke brukes til barn og ungdom. Ikke gi Ecansya til barn og ungdom.

Andre legemidler og Ecansya
Før du starter behandlingen skal du alltid rådføre deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er svært viktig fordi samtidig inntak av flere legemidler kan forsterke eller svekke virkningen av legemidlene.

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

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

I tillegg, bør du være spesielt forsiktig dersom du bruker noe av følgende:
- legemidler mot gikt (allopurinol)
- blodfortynnende legemidler (kumarin, warfarin)
- legemidler mot krampeanfall eller skjelvinger (fenytoin)
- interferon alfa
- strålebehandling og visse legemidler brukt til å behandle kreft (folinsyre, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- legemidler brukt til å behandle folatmangel.

Inntak av Ecansya sammen med mat og drikke
Du bør ta Ecansya innen 30 minutter etter måltid.

Graviditet og amming
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke bruke Ecansya dersom du er gravid eller har

mistanke om at du kan være det. Du må ikke amme under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med Ecansya.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 6 måneder etter siste dosen med Ecansya.
Dersom du er en mannlig pasient og din kvinnelige partner kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 3 måneder etter siste dosen med Ecansya.

Kjøring og bruk av maskiner
Dersom du føler deg svimmel, kvalm eller trett etter å ha tatt Ecansya, er det mulig at legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ecansya inneholder laktose
Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Ecansya

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

Kapecitabin skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Legen din vil forskrive en dose og et behandlingsmønster som er tilpasset *deg*. Doseringen av Ecansya er basert på kroppsoverflaten din. Denne beregnes ut fra din høyde og vekt. Vanlig dosering for voksne er 1250 mg/m^2 kroppsoverflate to ganger daglig (morgen og kveld). To eksempler beskrives her: En person med kroppsvekt 64 kg og høyde 1,64 m har en kroppsoverflate på 1,7 m^2 og skal ta 4 tabletter á 500 mg og 1 tablett á 150 mg to ganger daglig. En person med kroppsvekt 80 kg og høyde 1,80 m har en kroppsoverflate på 2,00 m^2 og skal ta 5 tabletter á 500 mg to ganger daglig.

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

Det er mulig legen din vil at du skal ta en kombinasjon av *150 mg, 300 mg og 500 mg* tabletter ved hver dosering.
- Ta tablettene **morgen- og kveld** slik legen har angitt.
- Ta tablettene innen **30 minutter etter avslutningen av et måltid** (frokost og middag) **og svelg de hele med vann**. **Ikke knus eller del tablettene. Snakk med helsepersonell dersom du ikke kan svelge hele Ecansya tabletter.**
- Det er viktig at du alltid følger legens anvisning.

Ecansya-tabletter skal vanligvis tas i 14 dager, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode (da skal ingen tabletter tas). Denne perioden på 21 dager utgjør en behandlingssyklus.

Sammen med andre legemidler kan den vanlige dosen for voksne være mindre enn 1250 mg/m² av kroppsflaten, og du kan muligens behøve å ta tablettene over en annen tidsperiode (for eksempel hver dag uten hvileperiode).

Dersom du tar for mye av Ecansya
Hvis du tar for mye av Ecansya, kontakt legen din så raskt som mulig før du tar neste dose.
Du kan få følgende bivirkninger hvis du tar mye mer kapecitabin enn du burde: Sykdomsfølelse, diaré, betennelse eller sårdannelse i tarm eller munn, smerter eller blødning fra tarm eller mave, eller benmargssuppresjon (reduksjon i visse typer blodlegemer). Snakk med legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Dersom du har glemt å ta Ecansya: La være å ta den glemte dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som

erstatning for en glemt dose. Fortsett med vanlig dose og informer legen din.

Dersom du avbryter behandling med Ecansya
Det er ingen bivirkninger som oppstår som følge av at behandling med kapecitabin opphører. Hvis du bruker blodfortynnende midler av kumarintype (f.eks. med innhold av warfarin), kan det hende at legen din justerer dosen av blodfortynnende middel når behandlingen med kapecitabin opphører.

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

4. Mulige bivirkninger

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

AVBRYT omgående behandlingen med Ecansya 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.
- ***Brystsmerter:*** Hvis du opplever smerter midt i brystet, særlig hvis det oppstår ved anstrengelse.
- ***Stevens-Johnson syndrom:*** Hvis du opplever smertefullt rødt eller lilla utslett som sprer seg, og blemmer og/eller andre sår begynner å vises på slimhinner (f.eks munn og lepper), spesielt hvis du tidligere har hatt lysfølsomhet, infeksjoner i luftveiene (f.eks bronkitt) og/eller feber.
- ***DPD-mangel:*** Hvis du har en kjent DPD-mangel, har du økt risiko for akutt, tidlig utbrudd av toksisitet og alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger forårsaket av Ecansya (f.eks. betennelse i munnslimhinnen (stomatitt), slimhinnebetennelse, diaré, nøytropeni og nevrotoksisitet).
- ***Angioødem***: Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende symptomer – du kan trenge akutt medisinsk hjelp: hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge eller hals som gjør det vanskelig å svelge eller puste, kløe og utslett. Dette kan være tegn på angioødem.

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

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

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

I tillegg til det over, når Ecansya brukes alene er de vanligste bivirkningene som kan inntreffe hos mer enn 1 av 10 personer:
- buksmerter
- utslett, tørr hud eller kløe i huden

- tretthet (fatigue)
- 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 Ecansya. 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 (insomni), 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, munntørrhet
- hudutslett, håravfall (alopesi), 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), brystsmerter 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), frysninger og stivhet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) inkluderer:
- angioødem (hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge eller hals, kløe og utslett)

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
- smerter 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 smerter i øyet og mulige synsproblemer
- betennelse i huden som medfører rødskjellete 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 omfatte sår i munn, nese, kjønnsorganer, hender, føtter og øyne (røde og hovne øyne)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Ecansya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

For Aluminium/aluminium-blisterpakninger
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For PVC/PVdC-aluminium-blisterpakninger
Oppbevares ved høyst 30 °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 Ecansya

- Virkestoff er kapecitabin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg, 300 mg eller 500 mg kapecitabin.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er:
  Tablettkjerne
  Laktose, krysskarmellosenatrium, hypromellose (E-5), mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat.
  Filmdrasjering
  Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter
  Hypromellose (6 cps), titandioksid (E 171), gult jernoksid, rødt jernoksid (E 172), talkum.
  Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter
  Hypromellose (6 cps), titandioksid (E 171), talkum.
  Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter
  Hypromellose (6 cps), titandioksid (E 171), gult jernoksid, rødt jernoksid (E 172), talkum.
  Se avsnitt 2 «Ecansya inneholder laktose».

Hvordan Ecansya ser ut og innholdet i pakningen

Ecansya 150 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er lyse ferskenfargede, avlange, bikonvekse tabletter som er 11,4 mm lange og 5,3 mm brede, merket med "150" på den ene siden og ingenting på den andre siden.
Ecansya 300 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er hvite til gråhvite, avlange, bikonvekse tabletter som er 14,6 mm lange og 6,7 mm brede, merket med "300" på den ene siden og ingenting på den andre siden.
Ecansya 500 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er ferskenfargede, avlange, bikonvekse tabletter som er 15,9 mm lange og 8,4 mm brede, merket med "500" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Ecansya leveres i blister (aluminium-aluminium eller PVC/PVdC-aluminium) inneholdende 30, 60 eller 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

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

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

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

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

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

Deutschland

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

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

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

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

Nederland

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner
Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for capecitabin har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen som viser at nedsatt nyrefunksjon er forbundet med økte uracilnivåer i blodet som kan føre til en falsk diagnostisering av DPD-mangel og påfølgende underdosering av capecitabin, har PRAC konkludert med at produktinformasjonen for produkter som inneholder capecitabin, skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for capecitabin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder capecitabin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).