BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 20,69 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Kapecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter är en lätt persikofärgad, 11.5 mm x 5.7 mm tabletter med bikonvex, oval form, präglad med ’150’ på ena sidan och slät på andra sidan.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kapecitabin är indicerat för adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin är indicerat för behandling av metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin är indicerat som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Kapecitabin är också indicerat som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Kapecitabin bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel. Det rekommenderas att samtliga patienter övervakas noggrant under den första behandlingscykeln.
Behandlingen skall avbrytas vid progressiv sjukdom eller vid oacceptabla biverkningar. Beräkning av normal och reducerad kapecitabindos baserad på kroppsyta för en startdos av 1250 mg/m^2 respektive 1000 mg/m^2 anges i tabell 1 och 2.

Dosering

Rekommenderad dosering (se avsnitt 5.1):

Monoterapi
Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer

Som monoterapi är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid adjuvant behandling av koloncancer, vid behandling av metastaserad kolorektalcancer eller vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer 1250 mg/m^2 givet två gånger dagligen (morgon och kväll; motsvarande en total dygnsdos av 2500 mg/m^2) i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod.
Adjuvant behandling av patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under totalt 6 månader.

Kombinationsbehandling
Koloncancer, kolorektalcancer och ventrikelcancer
Vid kombinationsbehandling bör den rekommenderade startdosen av kapecitabin minskas till 800 - 1000 mg/m^2 när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, eller till 625 mg/m^2 två gånger dagligen när det administreras kontinuerligt (se avsnitt 5.1). Vid kombination med irinotekan är den rekommenderade startdosen 800 mg/m^2 när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod kombinerat med irinotekan 200 mg/m^2 på dag 1. Tillägg av bevacizumab i en kombinationsbehandling har ingen effekt på startdosen av kapecitabin. För att upprätthålla en adekvat hydrering och antiemes ges premedicinering i enlighet med produktresumén för cisplatin, innan administrering av cisplatin till patienter som erhåller kapecitabin i kombination med cisplatin. Premedicinering med antiemetika i enlighet med produktresumén för oxaliplatin rekommenderas för patienter som får kapecitabin i kombination med oxaliplatin. Adjuvant behandling hos patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under en period av 6 månader.

Bröstcancer
I kombination med docetaxel är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid behandling av metastaserad bröstcancer 1250 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, kombinerat med docetaxel i dosen 75 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka. Premedicinering med en oral kortikosteroid såsom dexametason bör påbörjas, i enlighet med produktresumén för docetaxel, innan administrering av docetaxel för patienter som erhåller kapecitabin i kombination med docetaxel.

Dosberäkningar av kapecitabin

Tabell 1 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsyta för en startdos av kapecitabin på 1250 mg/m^2

	Dosnivå 1250 mg/m^2 (två gånger dagligen)				
	Full dos 1250 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75%) 950 mg/m^2	Reducerad dos (50%) 625 mg/m^2
Kroppsyta (m^2)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 2 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsyta för en startdos av kapecitabin på 1000 mg/m^2

	Dosnivå 1000 mg/m^2 (två gånger dagligen)				
	Full dos 1000 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75%) 750 mg/m^2	Reducerad dos (50%) 500 mg/m^2
Kroppsyta (m^2)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

<u>*Dosjustering under behandling:*</u>

Allmänt
Biverkningar vid administrering av kapecitabin kan behandlas symptomatiskt och/eller genom ändring av dosen (behandlingsavbrott eller dosreduktion). Om dosen har reducerats skall den inte ökas vid ett senare tillfälle. Vid biverkningar som av behandlande läkare inte anses kunna utvecklas till allvarliga eller livshotande biverkningar, t ex alopeci, smak- eller nagelförändringar, kan behandlingen fortsätta med samma dos utan dosreduktion eller avbrytande av behandlingen. Patienter som behandlas med kapecitabin ska informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen om måttliga eller svåra biverkningar uppträder. Kapecitabin-doser som satts ut på grund av biverkningar skall inte ersättas. De rekommenderade dosändringarna vid biverkningar är följande:

Tabell 3 Dosjusteringsschema för kapecitabin (3-veckors cykel eller som kontinuerlig behandling)

Toxicitet Grad*	**Dosjusteringar inom en behandlingscykel**	**Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen)**
• *Grad 1*	Bibehåll dosnivån	Bibehåll dosnivån
• *Grad 2*		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	100%
- Vid andra episoden		75%
- Vid tredje episoden		50%
- Vid fjärde episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart
• *Grad 3*		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	75%

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Toxicitet Grad*	Dosjusteringar inom en behandlingscykel	Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen)
- Vid andra episoden		50%
- Vid tredje episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart
• *Grad 4*		
- Vid första episoden	Avsluta behandlingen permanent *eller* om läkaren bedömer fortsättning vara det bästa för patienten, avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	50%
- Vid andra episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart

*Enligt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 4.0. För hand-fot syndromet och hyperbilirubinemi, se avsnitt 4.4.

Hematologiska biverkningar
Patienter med antalet neutrofila <1,5 x 10^9/l och/eller trombocyter <100 x 10^9/l före behandling bör inte behandlas med kapecitabin. Om oplanerade provtagningar under en behandlingscykel visar att antal neutrofiler understiger 1,0 x 10^9/l eller att antalet trombocyter understiger 75 x 10^9/l, ska behandlingen med kapecitabin avbrytas.

Dosjusteringar på grund av biverkningar när kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel
Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med den produktresumé som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Om en senareläggning av behandling är indikerat för kapecitabin eller för de(t) andra läkemedlet(n) i början av en behandlingscykel, ska administrering av alla behandlingar senareläggas tills kraven för återstart är uppfyllda för alla läkemedel.

Om biverkningar, som av behandlande läkare inte bedöms bero på kapecitabin, förekommer under en behandlingscykel ska behandling med kapecitabin fortsätta och doseringen med det andra läkemedlet bör justeras i enlighet med tillämplig produktresumé.

Om de(t) andra läkemedlet(n) måste sättas ut permanent kan behandling med kapecitabin återupptas när kraven för återstart av kapecitabin uppfylls.

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel
Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med de produktresuméer som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Dosjusteringar för särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion
Säkerhets- och effektdata för patienter med nedsatt leverfunktion är inte tillräckliga för att kunna ge en dosjusteringsrekommendation. Ingen information finns tillgänglig för nedsatt leverfunktion orsakad av cirros eller hepatit.

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nedsatt njurfunktion
Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockcroft and Gault] före behandlingen). Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min före behandling) är högre än i totalpopulationen. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling, rekommenderas en dosreduktion till 75% för en startdos av 1250 mg/m^2. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling krävs ingen dosreduktion för en startdos av 1000 mg/m^2. För patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 51-80 ml/min före behandling) rekommenderas ingen justering av startdosen. Noggrann övervakning samt ett omedelbart avbrytande av behandlingen rekommenderas om patienten utvecklar biverkningar av grad 2, 3 eller 4 under behandling och under efterföljande dosjusteringar enligt tabell 3 ovan. Om beräknat kreatininclearance sjunker till en nivå lägre än 30 ml/min under behandling ska kapecitabin sättas ut. Dessa rekommendationer på dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion gäller både vid monoterapi och kombinationsbehandling (se också avsnitt "Äldre" nedan).

Äldre
Under behandling med kapecitabin i monoterapi behövs ingen justering av startdosen. Emellertid var behandlingsrelaterade grad 3 eller 4 biverkningar vanligare hos ≥60 år gamla patienter jämfört med yngre patienter.
När kapecitabin användes i kombination med andra läkemedel upplevde äldre patienter (≥65 år) fler biverkningar av grad 3 och grad 4, inklusive biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts, jämfört med yngre patienter. Noggrann övervakning av ≥60 år gamla patienter rekommenderas.

- *I kombination med docetaxel*: en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar observerades hos patienter som var 60 år eller äldre (se avsnitt 5.1). För patienter som är 60 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 75% (950 mg/m^2 två gånger dagligen). Om inga biverkningar observeras hos ≥60 år gamla patienter, som behandlas med en reducerad startdos av kapecitabin i kombination med docetaxel, kan kapecitabin dosen försiktigt ökas till 1250 mg/m^2 två gånger dagligen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av kapecitabin i den pediatriska populationen för indikationerna koloncancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer och bröstcancer.

Administreringssätt
Kapecitabin tabletter skall sväljas med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller fluorouracil.
- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling.
- Hos patienter med känd dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) brist (se avsnitt 4.4).
- Vid graviditet och amning.
- Hos patienter med allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni.
- Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.
- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).
- Behandling med sorivudin eller kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin (se avsnitt 4.5).
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande biverkningar omfattar diarré, buksmärta, illamående, stomatit och hand-fot syndromet (hudreaktion på hand-fot, palmar-plantar erytrodysestesi). De flesta biverkningarna är reversibla och kräver inte permanent behandlingsavbrott, även om doser kan behöva sättas ut eller reduceras.

Diarré. Patienter med allvarlig diarré skall övervakas noggrant och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade. Standardbehandling mot diarré (t ex loperamid) kan övervägas i dessa fall. NCIC grad 2 diarré definieras som en ökning med 4 till 6 avföringar/dag eller nattliga avföringar, grad 3 diarré som en ökning med 7 till 9 avföringar/dag eller inkontinens och malabsorption. Grad 4 diarré innebär en ökning med ≥ 10 avföringar/dag eller blodig diarré eller behov av parenteral vätsketillförsel. Dosreduktion ska genomföras vid behov (se avsnitt 4.2).

Dehydrering. Dehydrering bör förhindras eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar eller diarré kan snabbt bli dehydrerade. Dehydrering kan orsaka akut njursvikt, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller när kapecitabin ges samtidigt med kända nefrotoxiska läkemedel. Akut njursvikt till följd av dehydrering kan vara potentiellt fatal. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar skall kapecitabin-behandlingen omedelbart avbrytas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen får inte återupptas förrän patienten är rehydrerad och förekommande orsaker har korrigerats eller kontrollerats. Tillämpade dosjusteringar bör om nödvändigt göras p g a den bakomliggande biverkningen (se avsnitt 4.2).

Hand-fot syndromet (också känt som hand-fot hudreaktion eller palmar-plantar erytrodysestesi eller av kemoterapi inducerat akralt erytem). Grad 1 av hand-fot syndromet definieras som domningar, dysestesi/parestesier, stickningar, smärtfri svullnad eller erytem i händer och/eller fötter och/eller obehag som inte påverkar patientens normala aktiviteter.
Grad 2 av hand-fot syndromet innebär smärtsamt erytem och svullnad i händer och/eller fötter och/eller obehag som påverkar patientens dagliga aktiviteter.
Grad 3 av hand-fot syndromet innebär vätskande hudfjällning, ulceration, brännande och svår smärta i händer och/eller fötter och/eller allvarligt obehag som leder till att patienten inte kan arbeta eller utföra sina dagliga aktiviteter. Om grad 2 eller 3 av hand-fot syndromet uppstår skall kapecitabin-administreringen avbrytas tills denna biverkan upphör eller avklingar i intensitet till grad 1. Vid grad 3 av hand-fot syndromet skall påföljande kapecitabin-doser minskas. När kapecitabin och cisplatin används i kombination rekommenderas inte användning av vitamin B6 (pyridoxin) för symtomatisk eller sekundär profylaktisk behandling av hand-fot syndromet, eftersom publicerade rapporter anger att det kan minska effekten av cisplatin. Det finns vissa belägg för att dexpantenol är effektivt som profylax mot hand-fot syndrom hos patienter som behandlas med kapecitabin.

Hjärttoxicitet. Hjärttoxicitet, inkluderande hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock, plötslig död och EKG-förändringar (inkluderande mycket sällsynta fall av QT-förlängning) har förknippats med fluoropyrimidinbehandling. Dessa biverkningar kan vara vanligare hos patienter med tidigare koronarkärlssjukdom. Hjärtarytmier (inkluderande ventrikelflimmer, torsade de pointes och bradykardi), angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och kardiomyopati har rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin. Försiktighet måste iakttas för patienter med en anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom, arytmier och angina pectoris (se avsnitt 4.8).

Hypo- och hyperkalcemi. Hypo- och hyperkalcemi har rapporterats under behandling med kapecitabin. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare hypo- eller hyperkalcemi (se avsnitt 4.8).

Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar. Försiktighet måste iakttas hos patienter med sjukdomar i det centrala eller perifera nervsystemet, t ex metastaser i hjärnan eller neuropati (se avsnitt 4.8).

Diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar. Försiktighet måste iakttas hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar, eftersom dessa tillstånd kan förvärras under behandling med kapecitabin.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Antikoagulation med kumarinderivat. I en singeldos interaktionsstudie med warfarin, sågs ett signifikant ökat medelvärde av AUC (+57%) för S-warfarin. Dessa resultat tyder på en interaktion, som förmodligen beror på en inhibering av cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet av kapecitabin. Patienter som får kapecitabin och orala antikoagulantia av kumarintyp samtidigt bör ha sitt antikoagulationssvar (INR eller protrombintid) noggrant kontrollerat och dosen av antikoagulantia justerad därefter (se avsnitt 4.5).

Försämrad leverfunktion. Då säkerhets- och effektdata hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas bör användning av kapecitabin noggrant övervakas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, oberoende av förekomst av levermetastaser. Om läkemedelsrelaterade bilirubinstegringar på > 3,0 x övre gränsen för normalvärdet eller behandlingsrelaterade transaminasstegringar (ALAT, ASAT) på > 2,5 x övre gränsen för normalvärdet inträffar, ska administreringen av kapecitabin avbrytas. Behandlingen med kapecitabin i monoterapi kan återupptas när bilirubin minskat till ≤ 3,0 x övre gränsen för normalvärdet eller transaminaserna minskat till ≤ 2,5 x övre gränsen för normalvärdet.

Försämrad njurfunktion. Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) är högre än i totalpopulationen (se avsnitt 4.2 och 4.3).

DPD-brist. I sällsynta fall har oväntad, svår toxicitet (t ex stomatit, diarré, neutropeni och neurotoxicitet) i samband med 5-FU tillskrivits en brist på DPD- aktivitet. En koppling mellan minskade DPD-nivåer och ökade, potentiellt fatala toxiska effekter av 5-FU kan därför inte uteslutas. Patienter med känd DPD-brist ska inte behandlas med kapecitabin (se avsnitt 4.3). Hos patienter med okänd DPD-brist som behandlas med kapecitabin kan livshotande toxicitet som yttrar sig som akut överdosering uppkomma (se avsnitt 4.9). Vid fall av akut toxicitet av grad 2-4 måste behandlingen omedelbart tills den observerade toxiciteten försvinner. Permanent avslutande av behandlingen bör övervägas baserat på klinisk bedömning av toxicitetens insättande, varaktighet och svårighetsgraden av den observerade toxiciteten.

Oftalmologiska komplikationer: Patienter ska övervakas noggrant för oftalmologiska komplikationer såsom keratit och korneal påverkan, särskilt om de har ögonsjukdomar i anamnesen. Behandling av ögonsjukdomar bör inledas på kliniskt lämpligt sätt.

Svåra hudreaktioner: Xeloda kan inducera svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Xeloda ska avslutas permanent hos patienter som får en svår hudreaktion under behandlingen.

Eftersom detta läkemedel innehåller hjälpämnet vattenfri laktos ska inte patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsoprion av glukos-galaktos behandlas med detta läkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

<u>Interaktioner med andra läkemedel</u>

Cytokrom P-450 2C9 substrat: Förutom för warfarin har inga formella läkemedelsinteraktionsstudier mellan kapecitabin och andra CYP2C9 substrat genomförts. Försiktighet bör iakttas när kapecitabin administreras samtidigt med 2C9 substrat (t ex fenytoin). Se även interaktion med antikoagulantia av kumarintyp nedan, och avsnitt 4.4.

Antikoagulantia av kumarintyp: Förändrade koagulationsparametrar och/eller blödning har rapporterats hos patienter som tar kapecitabin samtidigt med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat såsom warfarin och fenprokumon. Dessa händelser inträffade inom flera dagar till

månader efter behandlingsstart med kapecitabin och i några få fall upp till en månad efter avslutad behandling med kapecitabin. I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie ökade kapecitabin, efter en dos på 20 mg warfarin, AUC av S-warfarin med 57% med en ökning av INR-värdet på 91%. Eftersom metabolismen av R-warfarin inte påverkades, indikerar dessa resultat att kapecitabin nedreglerar isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 och 3A4. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat och kapecitabin skall kontrolleras kontinuerligt avseende förändringar i koagulationsparametrar (PT eller INR) och antikoagulantia-dosen justerad därefter.

Fenytoin: Ökade plasmakoncentrationer av fenytoin som i enstaka fall resulterat i symtom på fenytoinintoxikation har rapporterats vid samtidig användning av kapecitabin med fenytoin. Patienter som tar fenytoin samtidigt med kapecitabin ska kontrolleras regelbundet med avseende på ökade plasmakoncentrationer av fenytoin.

Folinsyra/folsyra: En kombinationsstudie med kapecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken för kapecitabin eller dess metaboliter. Folinsyra har emellertid en effekt på farmakodynamiken för kapecitabin och kapecitabins toxicitet kan förstärkas av folinsyra: den maximalt tolererbara dosen (MTD) av kapecitabin ensamt vid intermittent dosering är 3000 mg/m^2 dagligen medan den däremot bara är 2000 mg/m^2 dagligen då kapecitabin kombineras med folinsyra (30 mg peroralt 2 gånger dagligen). Den ökade toxiciteten kan vara relevant vid byte från 5-FU/leukovorin till en behandlingsregim med kapecitabin. Detta kan också vara relevant med tillskott av folsyra vid folatbrist på grund av likheterna mellan folinsyra och folsyra.

Sorivudin och analoger: En kliniskt signifikant interaktion mellan sorivudin och 5-FU har beskrivits, i vilken sorivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte kapecitabin administreras samtidigt med sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin (se avsnitt 4.3). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin, och behandlingsstart med kapecitabin.

Antacida: Effekten på kapecitabins farmakokinetik har undersökts för antacida som innehåller aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid. Det noterades en liten ökning av plasmakoncentrationen för kapecitabin och en metabolit (5'-DFCR), men ingen effekt på de tre huvudmetaboliterna (5'-DFUR, 5-FU och FBAL).

Allopurinol: Interaktioner med allopurinol har observerats för 5-FU, med en möjlig minskad effekt av 5-FU. Samtidig användning av allopurinol och kapecitabin bör undvikas.

Interferon alfa: MTD för kapecitabin var 2000 mg/m^2 dagligen i kombination med interferon alfa-2a (3 miljoner IE/m^2 dagligen) jämfört med 3000 mg/m^2 dagligen när kapecitabin användes ensamt.

Strålning: MTD för kapecitabin i monoterapi med intermittent behandling är 3000 mg/m^2 per dag, medan MTD för kapecitabin i kombination med strålning vid rektalcancer, antingen med ett kontinuerligt doseringsschema eller en daglig dosering måndag till fredag under 6-veckors strålningsbehandling, är 2000 mg/m^2 per dag.

Oxaliplatin: Ingen kliniskt signifikant skillnad i exponeringen för kapecitabin eller dess metaboliter, fritt platina eller total-platina förekom när kapecitabin administrerades i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab.

Bevacizumab: Bevacizumab hade ingen klinisk signifikant effekt på de farmakokinetiska parametrarna av kapecitabin eller dess metaboliter i närvaro av oxaliplatin.

<u>Födoämnesinteraktion</u>
I alla kliniska studier har patienterna uppmanats att ta kapecitabin inom 30 minuter efter måltid. Eftersom nuvarande säkerhets- och effektdata är baserade på samtidigt födointag, rekommenderas att

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

kapecitabin tas tillsammans med föda. Samtidigt födointag minskar absorptionshastigheten för kapecitabin (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor
Fertila kvinnor bör avrådas att bli gravida under behandling med kapecitabin. Om patienten blir gravid under behandling med kapecitabin måste patienten upplysas om de potentiella riskerna för fostret. En effektiv preventivmetod ska användas under behandlingen.

Graviditet
Det finns inga studier på gravida kvinnor som fått kapecitabin. Emellertid kan det antas att kapecitabin kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på djur orsakade kapecitabin embryodöd och teratogenicitet. Dessa fynd är förväntade effekter av fluoropyrimidinderivat. Kapecitabin är kontraindicerat vid graviditet.

Amning
Det är inte känt om kapecitabin utsöndras i human bröstmjölk. Hos diande möss återfanns avsevärda mängder av kapecitabin och dess metaboliter i mjölken. Amning bör avbrytas under behandling med kapecitabin.

Fertilitet
Det finns inga uppgifter om kapecitabin och påverkan på fertiliteten. De pivotala studierna med kapecitabin inkluderade fertila kvinnor och män endast om de gick med på att använda en acceptabel preventivmedelsmetod för att undvika graviditet under studieperioden och under en rimlig tid därefter. I djurstudier observerades effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kapecitabin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kapecitabin kan orsaka yrsel, trötthet och illamående.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen för kapecitabin är baserad på data från över 3000 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi, eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Säkerhetsprofilen för kapecitabin i monoterapi vid metastaserad bröstcancer, metastaserad kolorektalcancer och vid adjuvant behandling av koloncancer är jämförbar. Se avsnitt 5.1 för detaljer om större studier, inklusive studiedesign och betydelsefulla effektresultat.

De vanligaste rapporterade och/eller kliniskt relevanta behandlingsrelaterade biverkningarna var gastrointestinala störningar (framförallt diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, stomatit), hand-fotsyndromet (palmar-plantar erytrodysestesi), trötthet, asteni, anorexi, kardiotoxicitet, ökad njurdysfunktion hos patienter med redan nedsatt njurfunktion och trombos/embolism.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som av prövaren bedömts vara möjligt, troligt eller avlägset relaterade till administrering av kapecitabin är listade i tabell 4 för kapecitabin givet som monoterapi och i tabell 5 för kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Biverkningarna är indelade i följande frekvensintervall: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, < 1/10), mindre vanlig (≥1/1 000, < 1/100), sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kapecitabin i monoterapi
Tabell 4 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin i monoterapi baserat på en poolad analys av säkerhetsdata från tre större studier som inkluderade över 1900 patienter (studie M66001, SO14695 och SO14796). Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp enligt den totala incidensen från den poolade analysen.

Tabell 4 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi

Organsystem	**Mycket vanlig** ***Alla grader***	**Vanlig** ***Alla grader***	**Mindre vanlig** ***Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant***	**Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)**
Infektioner och infestationer	-	Herpesvirus infektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion	Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit, Oral candidiasis, Influensa, Gastroenterit, Svampinfektion, Infektion, Tandabscess	
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	-	-	Lipom	
Blodet och lymfsystemet	-	Neutropeni, Anemi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Hemolytisk anemi, Förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio)/förlängd protrombintid	
Immunsystemet	-	-	Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, Viktnedgång	Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi	
Psykiska störningar	-	Sömnlöshet, Depression	Förvirringstillstånd, Panikattack, Sänkt stämningsläge, Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	-	Huvudvärk, Letargi, Yrsel, Paraestesi, Dysgeusi (smakrubbning)	Afasi, Försämrat minne, Ataxi, Synkopé, Balansrubbning, Känselrubbning, Perifer neuropati	Toxisk leukoencefalopati (mycket sällsynt)
Ögon	-	Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation	Försämrad synskärpa, Diplopi	Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Mindre vanlig *Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant*	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
				tårkanalen) (sällsynt), Korneal påverkan (sällsynt), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt)
Öron och balansorgan	-	-	Vertigo, Öronvärk	
Hjärtat	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi, Förmaksflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, Hjärtklappning	Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), Torsade de pointes (sällsynt), Bradykardi (sällsynt), Vasospasm (sällsynt)
Blodkärl	-	Tromboflebit	Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	-	Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré	Lungemboli, Pneumotorax, Hemoptys, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné	
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta	Gastrointestinal blödning, Förstoppning, Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet	Tarmobstruktion, Ascites, Enterit, Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastro-esofageal refluxsjukdom, Kolit, Blod i avföringen	
Lever och gallvägar	-	Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden	Gulsot	Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt)
Hud och subkutam vävnad	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyperpigmentering,	Blåsor, Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitets-reaktioner,	Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Mindre vanlig *Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant*	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
		Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbning i pigmenteringen, Nagelförändringar	Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura, Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome)	och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi	Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar	-	-	Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	-	-	Vaginal blödning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, Asteni	Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstsmärta	Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur	

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kapecitabin i kombinationsbehandling

Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanlig eller vanlig) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större klinsiska prövningarna och adderades endast då de observerats **i tillägg till** de biverkningar som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** jämfört med kapecitabin monoterapi (se tabell 4). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för kapecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för kapecitabin i monoterapi eller som rapporterats för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé).

Vissa av biverkningarna ses vanligen med kombinationsläkemedlet (t.ex. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertoni med bevacizumab) men en försämring genom användning av kapecitabin kan inte uteslutas.

Tabell 5 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i kombinationsbehandling **i tillägg till** dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** än kapecitabin monoterapi

Organsystem	**Mycket vanlig** ***Alla grader***	**Vanlig** ***Alla grader***	**Sällsynt / Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)**
Infektioner och infestationer	-	Herpes zoster, urinvägsinfektion, oral candidiasis, övre luftvägsinfektion, rinit, influensa, +infektion, oral herpes	
Blodet och lymfsystemet	+Neutropeni, +leukopeni, +anemi, +neutropen feber, trombocytopeni	Benmärgsdepression, +febril neutropeni	
Immunsystemet	-	Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperglykemi	
Psykiska störningar	-	Sömnrubbning, ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, dysestesi, perifer neuropati, perifer känselneuropati, dysgeusi, huvudvärk	Neurotoxicitet, tremor, neuralgi, överkänslighetsreaktioner, hypestesi	
Ögon	Ökad mängd tårvätska	Synstörning, torra ögon, smärta i ögonen, försämrad syn, dimsyn	
Öron och balansorgan	-	Tinnitus, hörselnedsättning	
Hjärtat	-	Förmaksflimmer, myokardischemi/infarkt	
Blodkärl	Ödem i nedre extremiteter, hypertoni, +embolism och trombos	Rodnad, hypotoni, hypertensiv kris, blodvallningar, flebit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsont, farynx-dysestesi	Hicka, faryngolaryngeal smärta, dysfoni	
Magtarmkanalen	Förstoppning, dyspepsi	Övre gastrointestinal blödning, munsår, gastrit, utspänd buk, gastroesofageal refluxsjukdom, oral smärta, dysfagi, rektal blödning, smärta i nedre delen av buken, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypestesi, bukbesvär	
Lever och gallvägar	-	Onormal leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, nagelpåverkan	Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi, smärta i extremiteter	Smärta i käkarna, muskelkramper, trismus, muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar		Hematuri, proteinuri, sänkt kreatinin-clearance, dysuri	Akut njursvikt till följd av dehydrering (sällsynt)
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Pyrexi, svaghet, +letargi,	Slemhinneinflammation, smärta i extremiteter, värk,	

Läkemedelet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Sällsynt / Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
administreringsstället	temperaturintolerans	frossbrytningar, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, +feber, infusionsrelaterad reaktion, reaktion vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	-	Kontusion	

[+] För varje term har frekvensen baserats på biverkningar av alla grader. För termer markerade med ett ”+” är frekvensen baserad på biverkningar av grad 3-4. Biverkningar har adderats enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna med kombinationsbehandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hand-fot syndromet (se avsnitt 4.4)
Vid en kapecitabindos på 1250 mg/m^2 två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 53% till 60% av HFS av alla grader i studier med kapecitabin i monoterapi (inkluderande studier vid adjuvant terapi vid koloncancer, behandling av metasterad kolorektalcancer och behandling av bröstcancer) och en frekvens på 63% sågs för gruppen behandlad med kapecitabin/docetaxel vid behandling av metasterad bröstcancer. Vid en kapecitabindos på 1000 mg/m^2 två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 22% till 30% av HFS av alla grader med kapecitabin i kombinationsterapi.

En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att HFS (alla grader) förekom hos 2066 (43%) patienter efter en mediantid på 239 [95% KI 201, 288] dagar efter att behandling med kapecitabin inletts. Vid sammanslagning av alla studier var följande kovariater statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla HFS: ökande startdos av kapecitabin (gram), minskande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg), ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna, ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall), kvinnligt kön och bra ECOG funktionsstatus vid behandlingsstart (0 jämfört med ≥1).

Diarré (se avsnitt 4.4)
Kapecitabin kan inducera förekomsten av diarré, vilket har observerats hos upp till 50% av patienterna.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla diarré: ökande startdos av kapecitabin (gram), ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall) och kvinnligt kön. Följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en minskad risk att utveckla diarré: ökande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg) och ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna.

Kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4)
I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 har följande biverkningar med en incidens lägre än 0,1% varit förknippade med användningen av kapecitabin som monoterapi, baserat på en poolad analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier inkluderande 949 patienter (2 fas III och 5 fas

II kliniska studier vid metasterad kolorektalcancer och metasterad bröstcancer): kardiomyopati, hjärtsvikt, plötslig död och ventrikulär extrasystole.

Encefalopati
I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 och baserat på ovan poolade analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier var encefalopati också förknippat med användningen av kapecitabin som monoterapi med en incidens lägre än 0,1%.

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.2)
En analys av säkerhetsdata hos patienter ≥ 60 år som behandlats med kapecitabin i monoterapi och en analys på patienter som behandlats med kombinationen kapecitabin och docetaxel visade en högre incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 och 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar jämfört med patienter < 60 års ålder. Patienter ≥ 60 år gamla som behandlades med kapecitabin plus docetaxel hade även fler tidiga avbrott från behandlingen på grund av biverkningar jämfört med < 60 år gamla patienter.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att ökande ålder (med 10 års intervall) var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Kön
Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att kvinnligt kön var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
En analys av säkerhetsdata på patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi (kolorektalcancer) med nedsatt njurfunktion före behandling visade en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med normal njurfunktion (36% för patienter utan nedsatt njurfunktion n=268, mot 41% med lätt n=257 respektive 54% med måttligt n=59, nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt försämrad njurfunktion uppvisar en högre frekvens av dosreduktion (44%) jämfört med 33% och 32% av patienter med normal eller lätt nedsatt njurfunktion och en ökning av tidiga behandlingsutsättningar (21% utsättningar under de två första cyklerna) jämfört med 5% och 8% hos patienter med ingen respektive lätt njurfunktionsnedsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdosering

Manifestationerna av akut överdosering inkluderar illamående, kräkningar, diarré, mukosit, gastrointestinal irritation och blödning samt benmärgsdepression. Behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och understödjande medicinsk behandling med syfte att korrigera de kliniska manifestationerna och att förhindra möjliga komplikationer som följd av dessa.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska läkemedel, antimetabolits, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC06

Kapecitabin är ett icke-cytotoxiskt fluoropyrimidinkarbamat, som är en oralt given prekursor till den cytotoxiska substansen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveras genom flera enzymatiska steg (se avsnitt 5.2). Det enzym som är involverat i den slutliga omvandlingen till 5-FU, tymidinfosforylas (ThyPase), finns i tumörvävnad, men också, vanligtvis i lägre nivåer, i frisk vävnad. I humana cancer xenograft-modeller har visats en synergistisk effekt av kapecitabin i kombination med docetaxel, vilket kan relateras till uppregleringen av tymidinfosforylas av docetaxel.

Det har visats att metabolismen av 5-FU via den anabola vägen blockerar metyleringsreaktionen av deoxyuridinsyra till tymidinsyra och därigenom stör syntesen av deoxyribonukleinsyra (DNA). Införlivandet av 5-FU leder också till hämning av RNA- och proteinsyntes. Då DNA och RNA är essentiella för celldelning och tillväxt kan effekten av 5-FU vara tymidinbrist vilken framkallar obalanserad celltillväxt och celldöd. Effekterna av DNA- och RNA-underskott är mest uttalad för snabbt prolifererande celler, som metaboliserar 5-FU med en högre hastighet.

Läkemedelsfakta inte längre godkänt för försäljning

Koloncancer och kolorektalcancer

Adjuvant monoterapi med kapecitabin vid koloncancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1987 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod, i 3-veckorscykler under 24 veckor) eller till 5-FU och leukovorin (Mayo Clinic-regim: 20 mg/m^2 leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m^2 5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Kapecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (hazard ratio 0,92; 95% konfidensintervall 0,80-1,06). I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av kapecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad hazard ratios på 0,88 (95% konfidensintervall 0,77 - 1,01; p = 0,068) respektive 0,86 (95% konfidensintervall 0,74 - 1,01; p = 0,060). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox analys visades överlägsenhet för kapecitabin jämfört med bolus 5-FU/LV. Följande faktorer var förspecificerade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att kapecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 0,849; 95% konfidensintervall 0,739 - 0,976; p = 0,0212), så väl som för överlevnad (hazard ratio 0,828; 95% konfidensintervall 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas 3 klinisk prövning hos patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (studie NO16968). I denna studie randomiserades 944 patienter till 3-veckors cykler under 24 veckor med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m^2 intravenös infusion under 2 timmar på dag 1 var tredje vecka); 942 patienter randomiserades till bolus 5-FU och leukovorin. Den primära analysen avseende sjukdomsfri överlevnad hos ”intent-to-treat” populationen visade att XELOX var signifikant överlägset 5-FU/LV (HR=0,80, 95% KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Sjukdomsfri överlevnad efter 3 år var 71% för XELOX jämfört med 67% för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95% KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) för XELOX jämfört med

5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95% KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) vilket innebär en 13% reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78% för XELOX jämfört med 74% för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21%) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9%) hos ”intent-to-treat”-populationen.

Monoterapi med kapecitabin vid metastaserad kolorektalcancer
Data från två identiskt designade, multicenter, randomiserade, kontrollerade fas III kliniska prövningar (SO14695; SO14796) stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad kolorektalcancer. I dessa studier randomiserades 603 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod vilket gavs i 3-veckors cykler). 604 patienter randomiserades till behandling med 5-FU och leukovorin (Mayo regim: 20 mg/m^2 leukovorin i.v. följt av 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 25,7% (kapecitabin) jämfört med 16,7% (Mayo regim); p<0,0002. Mediantiden till progression var 140 dagar (kapecitabin) jämfört med 144 dagar (Mayo regim). Medianöverlevnaden var 392 dagar (kapecitabin) jämfört med 391 dagar (Mayo regim). För närvarande finns inga jämförande data tillgängliga på kapecitabin i monoterapi vid kolorektalcancer jämfört med kombinationsregimer givet som första linjens behandling.

Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del i vilken 1401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 6 för behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	**Startdos**	**Schema**
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin Leukovorin 5-Fluorouracil	85 mg/m^2 IV 2 tim 200 mg/m^2 IV 2 tim 400 mg/m^2 IV bolus, följt av 600 mg/m^2 IV 22 tim	Oxaliplatin på dag 1, varannan vecka Leukovorin på dag 1 och 2, varannan vecka 5-fluorouracil IV bolus/infusion, vardera på dag 1 och 2, varannan vecka
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Kapecitabin	130 mg/m^2 IV 2 tim 1000 mg/m^2 oralt två gånger dagligen	Oxaliplatin på dag 1, var tredje vecka Kapecitabin oralt två gånger dagligen i 2 veckor (följt av 1 vecka utan behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Dag 1, före XELOX, var tredje vecka
5-Fluorouracil: IV bolusinjektion direkt efter leukovorin			

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

I den övergripande jämförelsen visades likvärdighet (non-inferiority) mellan XELOX-grupperna jämfört med FOLFOX-4-grupperna avseende progressionsfri överlevnad i den utvärderingsbara patientpopulationen och i ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 7). Resultaten indikerar att XELOX är likvärdigt med FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 7). En jämförelse mellan XELOX plus bevacizumab jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab var en förspecificerad exploratorisk analys. I denna jämförelse av behandlingssubgrupper var XELOX plus bevacizumab likvärdigt jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab avseende progressionsfri överlevnad (hazard ratio 1,01; 97,5% KI 0,84-1,22). Medianuppföljningen vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat” populationen var 1,5 år; data från analyser efter ytterligare 1 års uppföljning är också inkluderade i tabell 7. Analysen av PFS under pågående behandling bekräftade emellertid inte resultaten från den generella PFS- och OS-analysen: hazard ratio för XELOX jämfört med FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5% KI 1,07 - 1,44. Även om känslighetsanalyser visar att skillnader i behandlingsschema och tidpunkten för utvärdering av tumören påverkar PFS-analysen under pågående behandling, har en fullständig förklaring till detta resultat inte hittats.

Tabell 7 Viktiga effektresultat för “non-inferiority” analysen av studie NO16966

PRIMÄR ANALYS			
	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)**	
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Överlevnad			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Överlevnad			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

I en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) studerades effekten av användningen av kapecitabin vid en startdos av 1000 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m^2 på dag 1) och i tredje linjen kombination med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) med oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid för progressionsfri överlevnad i ”intent-to-treat”-populationen 5,8 månader (95% KI 5,1 - 6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95% KI 7,0 - 8,3 månader; p=0,0002) för XELIRI. Detta var kopplat till en ökad förekomst av gastrointestinal toxicitet och neutropeni under första linjens behandling med XELIRI (26% för XELIRI och 11% för första linjens behandling med kapecitabin).

XELIRI har jämförts med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserade studier på patienter med metastaserad kolorektalcancer. XELIRI-regimerna inkluderade kapecitabin 1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar av en 3 veckors cykel kombinerad med irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. I den största studien (BICC-C studien) randomiserades patienterna till att i en öppen del av studien antingen

få FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) eller XELIRI (n=141) och därefter randomiserades de till dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 7,6 månader för FOLFIRI, 5,9 månader för mIFL (p=0,004 för jämförelsen med FOLFIRI) och 5,8 månader för XELIRI (p=0,015). Medianöverlevnaden var 23,1 månader för FOLFIRI, 17,6 månader för mIFL (p=0,09) och 18,9 månader för XELIRI (p=0,27). Patienter som behandlades med XELIRI upplevde betydligt mer gastrointestinal toxicitet jämfört med FOLFIRI (diarré 48% för XELIRI och 14% för FOLFIRI).

I EORTC-studien randomiserades patienter att antingen få FOLFIRI (n=41) eller XELIRI (n=44) i en öppen del och därefter randomiserades de till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad och överlevnad var kortare för XELIRI jämfört med FOLFIRI (progressionsfri överlevnad 5,9 månader jämfört med 9,6 månader och överlevnad 14,8 månader jämfört med 19,9 månader), dessutom rapporterades en betydligt högre förekomst av diarré hos patienterna som fick XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

I studien som publicerades av Skof et al randomiserades patienterna till att antingen få FOLFIRI eller XELIRI. Responsfrekvensen var 49% i XELIRI-gruppen och 48% i FOLFIRI-gruppen (p=0,76). Vid slutet av behandlingen var 37% av patienterna i XELIRI-gruppen och 26% av patienterna i FOLFIRI-gruppen utan tecken på sjukdomen (p=0,56). Toxicitet var jämförbar mellan behandlingarna med undantag för neutropeni som rapporterades mer frekvent hos patienter behandlade med FOLFIRI.

Monatgnani et al använde resultaten från ovanstående tre studier för att göra en övergripande analys av randomiserade studier som jämfört behandlingsregimer med FOLFIRI och XELIRI vid behandling av metastaserad kolorektalcancer. En signifikant minskning av risken för progression förknippades med FOLFIRI (HR, 0,76; 95% KI, 0,62-0,95; p <0,01), ett resultat som delvis berodde på låg tolerans för den behandlingsregim av XELIRI som användes.

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämförde FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad gäller progressionsfri överlevnad eller överlevnad. Patienterna randomiserades att antingen få FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, n=167) eller XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, n=166). För Arm-B, använde XELIRI-regimen kapecitabin 1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar + irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var för FOLFIRI-bevacizumab respektive XELIRI-bevacizumab 10,0 månader respektive 8,9 månader; p=0,64, överlevnad var 25,7 månader respektive 27,5 månader; p=0,55 och responsfrekvens var 45,5% för FOLFIRI-Bev respektive 39,8% för XELIRI-Bev; p=0,32. Patienter som behandlades med XELIRI + bevacizumab rapporterade en signifikant högre incidens av diarré, febril neutropeni och hand-fot-syndrom än patienter som behandlades med FOLFIRI + bevacizumab med en signifikant ökning av uppskjuten behandling, dosreduktioner och behandlingsutsättning.

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 120 patienter randomiserades till behandling med en modifierad XELIRI-regim med kapecitabin (800 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m^2 som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 127 patienter randomiserade till behandling med kapecitabin kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Behandlingssvaren efter en genomsnittlig uppföljningstid av studiepopulationen på 26,2 månader visas nedan.

Läkemedel som inte längre godkänt för försäljning

Tabell 8 Viktiga effektresultat för AIO KRK studien

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: n=127)***	***Modifierad XELIRI + bevacizumab*** ***(ITT: n=120)***	***Hazard ratio*** ***95% KI*** ***p-värde***
Progressionsfri överlevnad efter 6 månader			
ITT ***95% KI***	***76%*** ***69 – 84%***	***84%*** ***77 – 90%***	**-**
Median progressionsfri överlevnad			
ITT ***95% KI***	***10,4 månader*** ***9 – 12,0***	***12,1 månader*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***p=0,30***
Medianöverlevnad			
ITT ***95% KI***	***24,4 månader*** ***19,3 – 30,7***	***25,5 månader*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***0,68 1,19*** ***p=0,45***

Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-III prövning (NO16967) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. I denna studie randomiserades 627 patienter med metastaserad kolorektalcancer, som tidigare fått behandling med irinotekan i kombination med en fluoropyrimidinbehandling som första linjens terapi, till behandling med XELOX eller FOLFOX-4. För doseringsschema för XELOX och FOLFOX-4 (utan tillägg av placebo eller bevacizumab), se tabell 6. XELOX visade sig vara likvärdigt (non-inferior) till FOLFOX-4 avseende progressionsfri överlevnad i per-protokoll populationen och ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 9). Resultaten indikerar att XELOX motsvarar FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 9). Mediantiden för uppföljning vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat”-populationen var 2,1 år; data från analyser efter ytterligare 6 månaders uppföljning är också inkluderade i tabell 9.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 9 Viktiga effektresultat för “non-inferior” analys av studie NO16967

PRIMÄR ANALYS			
	XELOX **(PPP*: N=251; ITT**: N=313)**	**FOLFOX-4** **(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR** **(95% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGARE 6 MÅNADERS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR** **(95% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per-protocol population; **ITT=intent-to-treat population

Avancerad ventrikelcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie på patienter med avancerad ventrikelcancer stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (ML17032). I denna studie randomiserades 160 patienter till behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod) och cisplatin

(80 mg/m^2 som en 2-timmars infusion var tredje vecka). Totalt 156 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (800 mg/m^2 per dag, kontinuerlig infusion dag 1 och 5 var tredje vecka) och cisplatin (80 mg/m^2 som en 2-timmars infusion dag 1 var tredje vecka). I per-protokollanalysen var kapecitabin i kombination med cisplatin likvärdig (non-inferior) med 5-FU i kombination med cisplatin med avseende på progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,81; 95% KI 0,63-1,04). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,6 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 5,0 månader (5-FU + cisplatin). Hazard ratio för överlevnad var likvärdigt med hazard ratio för progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,85; 95% KI 0,64-1,13). Medianöverlevnaden var 10,5 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 9,3 månader (5-FU + cisplatin).

Data från en randomiserad multicenter fas III-studie, som jämförde kapecitabin med 5-FU och oxaliplatin med cisplatin hos patienter med avancerad ventrikelcancer, stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (REAL-2). I denna studie randomiserades 1002 patienter i en 2x2 faktoriell design till en av följande 4 behandlingsgrupper:

- ECF: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka) och 5-FU (200 mg/m^2 dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m^2 två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).
- EOF: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och 5-FU (200 mg/m^2 dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m^2 två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).

De primära effektanalyserna i per-protokoll populationen avseende överlevnad visade att ***kapecitabin*** var likvärdig (non-inferiority) med 5-FU-baserade behandlingsregimer (hazard ratio 0,86; 95% KI 0,8 - 0,99) och att ***oxaliplatin*** baserade regimer var likvärdiga med cisplatinbaserade regimer (hazard ratio 0,92; 95% KI 0,80 - 1,1). Medianöverlevnaden var 10,9 månader för kapecitabinbaserade regimer och 9,6 månader för 5-FU-baserade regimer. Medianöverlevnaden var 10,0 månader för cisplatinbaserade regimer och 10,4 månader för oxaliplatinbaserade regimer.

Kapecitabin har även använts i kombination med oxaliplatin vid behandling av avancerad ventrikelcancer. Studier med kapecitabin som monoterapi tyder på att kapecitabin har aktivitet vid avancerad ventrikelcancer.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys
En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stödjer att kapecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande kapecitabin och 3074 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95% KI: 671; 745) hos patienter behandlade med regimer innehållande kapecitabin och 683 dagar (95% KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Hazard ratio för överlevnad var 0,94 (95% KI: 0,89; 1,00, p=0,0489) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande kapecitabin är likvärdig (non-inferior) med behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

Bröstcancer

Kombinationsterapi med kapecitabin och docetaxel vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning stödjer användningen av kapecitabin i kombination med docetaxel för behandling av patienter med lokalt avancerad eller

metastaserad bröstcancer som sviktat på cytotoxisk kemoterapi, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod) och docetaxel (75 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). Överlevnaden var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p=0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p=0,0058. Tiden till progression var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p< 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Monoterapi med kapecitabin efter terapisvikt med taxaner, och/eller antracyklininnehållande kemoterapi, och i fall där antracyklinbehandling inte är lämplig
Data från två multicenter, fas II kliniska prövningar stödjer användningen av kapecitabin i monoterapi för behandling av patienter som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller för vilka ytterligare antracyklinterapi ej är indicerad. I dessa studier har totalt 236 patienter behandlats med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 ggr dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). De totala objektiva responsfrekvenserna (bedömt av prövare) var 20% (den första studien) och 25% (den andra). Mediantiden till progression var 93 och 98 dagar. Medianöverlevnaden var 384 och 373 dagar.

Samtliga indikationer
En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att patienter som behandlades med kapecitabin och som utvecklade hand-fotsyndrom (HFS) hade en längre total överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade HFS: medianöverlevnad 1100 dagar (95% KI 1007;1200) jämfört med 691 dagar (95% KI 638;754) med ett hazard ratio på 0,61 (95% KI 0,56; 0,66).

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller kapecitabin, för alla grupper av den pediatriska populationen för adenokarcinom av kolon och rektum, ventrikeladenokarcinom och bröstkarcinom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kapecitabin har bestämts i ett dosintervall av 502-3514 mg/m^2/dag. Parametrarna för kapecitabins metaboliter, 5'-DFCR (5' deoxy 5-fluorocytidin) och 5'-DFUR (5' deoxy 5-fluorouridin), undersökta på dag 1 och 14 var desamma. AUC för 5-FU var 30 - 35% högre dag 14. Vid dosreduktion av kapecitabin minskar den systemiska tillgängligheten av 5-FU mer än proportionellt till dosen, på grund av en icke-linjär farmakokinetik av den aktiva metaboliten.

Absorption
Vid oral administrering absorberas kapecitabin snabbt och fullständigt varefter en omfattande omvandling sker till de två metaboliterna, 5'-DFCR och 5'-DFUR. Administrering tillsammans med föda minskar absorptionshastigheten av kapecitabin men ger bara liten effekt på AUC för 5'-DFUR och på AUC för den följande metaboliten 5-FU. Vid dosen 1250 mg/m^2 intagen efter måltid på behandlingens 14:e dag var den högsta plasmakoncentrationen (C_{max} i µg/ml) följande; kapecitabin = 4,67; 5'-DFCR= 3,05; 5'-DFUR = 12,1; 5-FU = 0,95 och för FBAL = 5,46. Tiden till den högsta plasma koncentration (T_{max} i timmar) var för kapecitabin 1,50; 5'-DFCR 2,00; 5'-DFUR 2,00; 5-FU 2,00 och för FBAL 3,34. $AUC_{0-\infty}$ värdena (i µg•h/ml) var för kapecitabin 7,75; 5'-DFCR 7,24; 5'-DFUR 24,6; 5-FU 2,03 och för FBAL 36,3.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Distribution
Studier med human plasma *in vitro* har fastställt att 54% av kapecitabin, 10% av 5'-DFCR, 62% av 5'-DFUR och 10% av 5-FU är proteinbundet, framförallt till albumin.

Metabolism
Kapecitabin metaboliseras först av karboxylesteras i levern till 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR), vilken sedan omvandlas till 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) av cytidindeaminas som finns i framförallt lever och tumörvävnad. Ytterligare katalytisk aktivering av 5'-DFUR sker sedan genom tymidinfosforylas. De enzymer som är involverade i den katalytiska aktiveringen finns i tumörvävnad men också i vanligtvis lägre nivåer i frisk vävnad. Den sekventiella enzymatiska biotransformationen av kapecitabin till 5-FU leder till högre koncentrationer av 5-FU i tumörceller. För kolorektaltumörer verkar bildandet av 5-FU till stor del ske i stromaceller i tumören. Efter oral administrering av kapecitabin till patienter med kolorektalcancer var förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i kolorektal tumör och i närliggande vävnad 3,2 (spridning från 0,9 till 8,0). Förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i tumör och i plasma var 21,4 (spridning från 3,9 till 59,9, n=8) medan förhållandet mellan förekomst i frisk vävnad och i plasma var 8,9 (spridning från 3,0 till 25,8, n=8). Aktiviteten hos tymidinfosforylas har uppmätts och var 4 gånger större i primär kolorektal tumör än i angränsande normal vävnad. Enligt immunhistokemiska studier tycks tymidinfosforylas till stor del vara lokaliserad till stromaceller i tumören.

Via enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) kataboliseras 5-FU vidare till det avsevärt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH_2). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoro-ureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av β-ureidopropionas till α-fluoro-β-alanin (FBAL), vilken utsöndras i urinen. Det hastighetsbegränsande steget är aktiviteten av dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD). Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet för kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eliminering
Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$ i timmar) för kapecitabin var 0,85 timmar, 5'-DFCR 1,11 timmar, 5'-DFUR 0,66 timmar, 5-FU 0,76 timmar och för FBAL 3,23 timmar. Kapecitabin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen. 95,5% av en given kapecitabindos återfinns i urinen. Fekal utsöndring är minimal (2,6%). Huvudmetaboliten som utsöndras i urin är FBAL vilken utgör 57% av en given dos. Ungefär 3% av en given dos utsöndras i urin som oförändrat kapecitabin.

Kombinationsbehandling
Fas I studier för utvärdering av effekten av kapecitabin på antingen docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av kapecitabin på docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel eller paklitaxel på 5'-DFURs farmakokinetik.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper
En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes efter behandling av 505 patienter med kolorektal cancer med kapecitabin doserat 1250 mg/m^2 2 gånger dagligen. Kön, förekomst av levermetastaser före behandling, skattning enligt Karnofsky, totalbilirubin, serum albumin, ASAT och ALAT hade ingen statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken av 5-'DFUR, 5-FU och FBAL.

Patienter med nedsatt leverfunktion pga levermetastaser: Enligt en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen p g a levermetastaser kan biotillgängligheten av kapecitabin och exponeringen av 5-FU öka jämfört med hos patienter utan leverfunktionsnedsättning. Det finns inga farmakokinetiska data på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Baserat på en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion, finns inga tecken på att kreatininclearance påverkar farmakokinetiken av intakt läkemedel och 5-FU. Kreatininclearance visade sig påverka den systemiska biotillgängligheten av 5'-DFUR (ökning av AUC med 35% när kreatininclearance minskar med 50%)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

och av FBAL (ökning av AUC med 114% när kreatininclearance minskar med 50%). FBAL är en metabolit utan antiproliferativ aktivitet.

Äldre: En populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade patienter med en stor åldersspridning (27-86 år) av vilka 234 (46%) var 65 år eller äldre visade att åldern inte hade någon påverkan på farmakokinetiken av 5-'DFUR och 5-FU. AUC för FBAL ökade med åldern (en 20%-ig ökning av åldern resulterar i en 15%-ig ökning av AUC för FBAL). Denna ökning är troligen beroende på en förändring av njurfunktionen.

Etniska faktorer: Efter en oral administrering av 825 mg/m^2 kapecitabin 2 gånger dagligen under 14 dagar erhöll patienter av japanskt ursprung (n=18) C_{max} och AUC för kapecitabin som var 36% respektive 24% lägre jämfört med kaukasiska patienter (n=22). Japanska patienter hade också ca 25% lägre C_{max} respektive 34% lägre AUC för FBAL än kaukasiska patienter. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är okänd. Inga signifikanta skillnader förekom efter exponering av andra metaboliter (5-'DFCR, 5-'DFUR och 5-FU).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på Cynomolgusapor och möss med daglig oral dosering av kapecitabin visade toxiska effekter på de gastrointestinala, lymfoida och hematopoetiska systemen, typiska för fluoropyrimidiner. Denna toxicitet var reversibel. Hudtoxicitet, karaktäriserad av degenerativa/regressiva förändringar, observerades med kapecitabin. Kapecitabin saknade lever- eller CNS-toxicitet. Kardiovaskulär toxicitet (t ex PR-och QT-intervall förlängning) kunde påvisas hos Cynomolgusapor efter intravenös administrering (100 mg/kg) men ej vid upprepad oral dosering (1379 mg/m^2 dagligen).

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss uppvisade inga tecken på karcinogena egenskaper hos kapecitabin.

Standardstudier avseende fertilitet visade nedsättning av fertiliteten hos honmöss som fick kapecitabin. Denna effekt var emellertid reversibel efter en läkemedelsfri period. Dessutom förekom i en 13 veckors studie atrofiska och degenerativa förändringar i reproduktiva organ hos hanmöss. Dessa effekter var reversibla efter en läkemedelsfri period (se avsnitt 4.6).

I studier avseende embryotoxicitet och teratogenicitet på möss noterades dosrelaterade ökningar i fosterresorption och teratogenicitet. Hos apor noterades missfall och embryodöd vid höga doser men det fanns inga tecken på teratogenicitet.

Kapecitabin visade ingen mutagenicitet *in vitro* i bakterier (Ames test) eller i djurceller (kinesiska hamster V79/HPRT genmutationstest). I likhet med andra nukleosidanaloger (dvs 5-FU) var kapecitabin clastogent på humana lymfocyter (*in vitro*) och en positiv trend sågs vid mikrokärntest på benmärg hos möss *(in vivo)*.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
talk (E553b)
vattenfri laktos
kroskarmellosnatrium (E468)
hypromellos (E464)
mikrokristallin cellulosa (E460)
magnesiumstearat (E572)

Tablettdragering:
hypromellos (E464)
titandioxid (E 171)
laktos monohydrat
makrogol
gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu blister innehållande 10 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 60 filmdragerade tabletter (6 blisterkartor á 10 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/831/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:
Varje filmdragerad tablett innehåller 68,96 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Kapecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter är en lätt persikofärgad, 17.5 mm x 8.7 mm tabletter med bikonvex, oval form, präglad med '500' på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kapecitabin är indicerat för adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin är indicerat för behandling av metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin är indicerat som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim (se avsnitt 5.1).

Kapecitabin i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat. Kapecitabin är också indicerat som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Kapecitabin bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel. Det rekommenderas att samtliga patienter övervakas noggrant under den första behandlingscykeln.
Behandlingen skall avbrytas vid progressiv sjukdom eller vid oacceptabla biverkningar. Beräkning av normal och reducerad kapecitabindos baserad på kroppsyta för en startdos av 1250 mg/m^2 respektive 1000 mg/m^2 anges i tabell 1 och 2.

Dosering

Rekommenderad dosering (se avsnitt 5.1):

Monoterapi
Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Som monoterapi är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid adjuvant behandling av koloncancer, vid behandling av metastaserad kolorektalcancer eller vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer 1250 mg/m^2 givet två gånger dagligen (morgon och kväll; motsvarande en total dygnsdos av 2500 mg/m^2) i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod. Adjuvant behandling av patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under totalt 6 månader.

Kombinationsbehandling
Koloncancer, kolorektalcancer och ventrikelcancer
Vid kombinationsbehandling bör den rekommenderade startdosen av kapecitabin minskas till 800 - 1000 mg/m^2 när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, eller till 625 mg/m^2 två gånger dagligen när det administreras kontinuerligt (se avsnitt 5.1). Vid kombination med irinotekan är den rekommenderade startdosen 800 mg/m^2 när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod kombinerat med irinotekan 200 mg/m^2 på dag 1. Tillägg av bevacizumab i en kombinationsbehandling har ingen effekt på startdosen av kapecitabin. För att upprätthålla en adekvat hydrering och antiemes ges premedicinering i enlighet med produktresumén för cisplatin, innan administrering av cisplatin till patienter som erhåller kapecitabin i kombination med cisplatin. Premedicinering med antiemetika i enlighet med produktresumén för oxaliplatin rekommenderas för patienter som får kapecitabin i kombination med oxaliplatin. Adjuvant behandling hos patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under en period av 6 månader.

Bröstcancer
I kombination med docetaxel är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid behandling av metastaserad bröstcancer 1250 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, kombinerat med docetaxel i dosen 75 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka. Premedicinering med en oral kortikosteroid såsom dexametason bör påbörjas, i enlighet med produktresumén för docetaxel, innan administrering av docetaxel för patienter som erhåller kapecitabin i kombination med docetaxel.

Dosberäkningar av kapecitabin

Tabell 1 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsyta för en startdos av kapecitabin på 1250 mg/m^2

	Dosnivå 1250 mg/m^2 (två gånger dagligen)				
	Full dos 1250 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75%) 950 mg/m^2	Reducerad dos (50%) 625 mg/m^2
Kroppsyta (m^2)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 2 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsyta för en startdos av kapecitabin på 1000 mg/m^2

	Dosnivå 1000 mg/m^2 (två gånger dagligen)				
	Full dos 1000 mg/m^2	Antal 150 mg tabletter och/eller 500 mg tabletter per administrering (varje administrering ska ges morgon och kväll)		Reducerad dos (75%) 750 mg/m^2	Reducerad dos (50%) 500 mg/m^2
Kroppsyta (m^2)	Dos per administrering (mg)	150 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

<u>*Dosjustering under behandling*</u>

Allmänt
Biverkningar vid administrering av kapecitabin kan behandlas symptomatiskt och/eller genom ändring av dosen (behandlingsavbrott eller dosreduktion). Om dosen har reducerats skall den inte ökas vid ett senare tillfälle. Vid biverkningar som av behandlande läkare inte anses kunna utvecklas till allvarliga eller livshotande biverkningar, t ex alopeci, smak- eller nagelförändringar, kan behandlingen fortsätta med samma dos utan dosreduktion eller avbrytande av behandlingen. Patienter som behandlas med kapecitabin ska informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen om måttliga eller svåra biverkningar uppträder. Kapecitabin-doser som satts ut på grund av biverkningar skall inte ersättas. De rekommenderade dosändringarna vid biverkningar är följande:

Tabell 3 Dosjusteringsschema för kapecitabin (3-veckors cykel eller som kontinuerlig behandling)

Toxicitet Grad*	**Dosjusteringar inom en behandlingscykel**	**Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen)**
• *Grad 1*	Bibehåll dosnivån	Bibehåll dosnivån
• *Grad 2*		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	100%
- Vid andra episoden		75%
- Vid tredje episoden		50%
- Vid fjärde episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart
• *Grad 3*		
- Vid första episoden	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	75%
- Vid andra episoden		50%

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Toxicitet Grad*	Dosjusteringar inom en behandlingscykel	Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen)
- Vid tredje episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart
• *Grad 4*		
- Vid första episoden	Avsluta behandlingen permanent *eller* om läkaren bedömer fortsättning vara det bästa för patienten, avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1	50%
- Vid andra episoden	Avsluta behandlingen permanent	Inte tillämpbart

*Enligt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 4.0. För hand-fot syndromet och hyperbilirubinemi, se avsnitt 4.4.

Hematologiska biverkningar
Patienter med antalet neutrofila <1,5 x 10^9/l och/eller trombocyter <100 x 10^9/l före behandling bör inte behandlas med kapecitabin. Om oplanerade provtagningar under en behandlingscykel visar att antal neutrofiler understiger 1,0 x 10^9/l eller att antalet trombocyter understiger 75 x 10^9/l, ska behandlingen med kapecitabin avbrytas.

Dosjusteringar på grund av biverkningar när kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel
Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med den produktresumé som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Om en senareläggning av behandling är indikerat för kapecitabin eller för de(t) andra läkemedlet(n) i början av en behandlingscykel, ska administrering av alla behandlingar senareläggas tills kraven för återstart är uppfyllda för alla läkemedel.

Om biverkningar, som av behandlande läkare inte bedöms bero på kapecitabin, förekommer under en behandlingscykel ska behandling med kapecitabin fortsätta och doseringen med det andra läkemedlet bör justeras i enlighet med tillämplig produktresumé.

Om de(t) andra läkemedlet(n) måste sättas ut permanent kan behandling med kapecitabin återupptas när kraven för återstart av kapecitabin uppfylls.

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel
Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel bör göras i enlighet med tabell 3 ovan för kapecitabin och i enlighet med de produktresuméer som gäller för de(t) andra läkemedlet(n).

Dosjusteringar för särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion
Säkerhets- och effektdata för patienter med nedsatt leverfunktion är inte tillräckliga för att kunna ge en dosjusteringsrekommendation. Ingen information finns tillgänglig för nedsatt leverfunktion orsakad av cirros eller hepatit.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

Nedsatt njurfunktion
Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockcroft and Gault] före behandlingen). Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min före behandling) är högre än i totalpopulationen. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling, rekommenderas en dosreduktion till 75% för en startdos av 1250 mg/m^2. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling krävs ingen dosreduktion för en startdos av 1000 mg/m^2. För patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 51-80 ml/min före behandling) rekommenderas ingen justering av startdosen. Noggrann övervakning samt ett omedelbart avbrytande av behandlingen rekommenderas om patienten utvecklar biverkningar av grad 2, 3 eller 4 under behandling och under efterföljande dosjusteringar enligt tabell 3 ovan. Om beräknat kreatininclearance sjunker till en nivå lägre än 30 ml/min under behandling ska kapecitabin sättas ut. Dessa rekommendationer på dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion gäller både vid monoterapi och kombinationsbehandling (se också avsnitt "Äldre" nedan).

Äldre
Under behandling med kapecitabin i monoterapi behövs ingen justering av startdosen. Emellertid var behandlingsrelaterade grad 3 eller 4 biverkningar vanligare hos ≥60 år gamla patienter jämfört med yngre patienter.
När kapecitabin användes i kombination med andra läkemedel upplevde äldre patienter (≥65 år) fler biverkningar av grad 3 och grad 4, inklusive biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts, jämfört med yngre patienter. Noggrann övervakning av ≥60 år gamla patienter rekommenderas.

- *I kombination med docetaxel*: en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar observerades hos patienter som var 60 år eller äldre (se avsnitt 5.1). För patienter som är 60 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 75% (950 mg/m^2 två gånger dagligen). Om inga biverkningar observeras hos ≥60 år gamla patienter, som behandlas med en reducerad startdos av kapecitabin i kombination med docetaxel, kan kapecitabin dosen försiktigt ökas till 1250 mg/m^2 två gånger dagligen.

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av kapecitabin i den pediatriska populationen för indikationerna koloncancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer och bröstcancer.

<u>Administreringssätt</u>
Kapecitabin tabletter skall sväljas med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva suvstansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller fluorouracil.
- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling.
- Hos patienter med känd dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) brist (se avsnitt 4.4).
- Vid graviditet och amning.
- Hos patienter med allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni.
- Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.
- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).
- Behandling med sorivudin eller kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin (se avsnitt 4.5).
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande biverkningar omfattar diarré, buksmärta, illamående, stomatit och hand-fot syndromet (hudreaktion på hand-fot, palmar-plantar erytrodysestesi). De flesta biverkningarna är

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

reversibla och kräver inte permanent behandlingsavbrott, även om doser kan behöva sättas ut eller reduceras.

Diarré. Patienter med allvarlig diarré skall övervakas noggrant och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade. Standardbehandling mot diarré (t ex loperamid) kan övervägas i dessa fall. NCIC grad 2 diarré definieras som en ökning med 4 till 6 avföringar/dag eller nattliga avföringar, grad 3 diarré som en ökning med 7 till 9 avföringar/dag eller inkontinens och malabsorption. Grad 4 diarré innebär en ökning med ≥ 10 avföringar/dag eller blodig diarré eller behov av parenteral vätsketillförsel. Dosreduktion ska genomföras vid behov (se avsnitt 4.2).

Dehydrering. Dehydrering bör förhindras eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar eller diarré kan snabbt bli dehydrerade. Dehydrering kan orsaka akut njursvikt, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller när kapecitabin ges samtidigt med kända nefrotoxiska läkemedel. Akut njursvikt till följd av dehydrering kan vara potentiellt fatal. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar skall kapecitabin-behandlingen omedelbart avbrytas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen får inte återupptas förrän patienten är rehydrerad och förekommande orsaker har korrigerats eller kontrollerats. Tillämpade dosjusteringar bör om nödvändigt göras p g a den bakomliggande biverkningen (se avsnitt 4.2).

Hand-fot syndromet (också känt som hand-fot hudreaktion eller palmar-plantar erytrodysestesi eller av kemoterapi inducerat akralt erytem). Grad 1 av hand-fot syndromet definieras som domningar, dysestesi/parestesier, stickningar, smärtfri svullnad eller erytem i händer och/eller fötter och/eller obehag som inte påverkar patientens normala aktiviteter.
Grad 2 av hand-fot syndromet innebär smärtsamt erytem och svullnad i händer och/eller fötter och/eller obehag som påverkar patientens dagliga aktiviteter.
Grad 3 av hand-fot syndromet innebär vätskande hudfjällning, ulceration, brännande och svår smärta i händer och/eller fötter och/eller allvarligt obehag som leder till att patienten inte kan arbeta eller utföra sina dagliga aktiviteter. Om grad 2 eller 3 av hand-fot syndromet uppstår skall kapecitabin-administreringen avbrytas tills denna biverkan upphör eller avklingar i intensitet till grad 1. Vid grad 3 av hand-fot syndromet skall påföljande kapecitabin-doser minskas. När kapecitabin och cisplatin används i kombination rekommenderas inte användning av vitamin B6 (pyridoxin) för symtomatisk eller sekundär profylaktisk behandling av hand-fot syndromet, eftersom publicerade rapporter anger att det kan minska effekten av cisplatin. Det finns vissa belägg för att dexpantenol är effektivt som profylax mot hand-fot syndrom hos patienter som behandlas med kapecitabin.

Hjärttoxicitet. Hjärttoxicitet, inkluderande hjärtinfarkt, angina, arytmier, kardiogen chock, plötslig död och EKG-förändringar (inkluderande mycket sällsynta fall av QT-förlängning) har förknippats med fluoropyrimidinbehandling. Dessa biverkningar kan vara vanligare hos patienter med tidigare koronarkärlssjukdom. Hjärtarytmier (inkluderande ventrikelflimmer, torsade de pointes och bradykardi), angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och kardiomyopati har rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin. Försiktighet måste iakttas för patienter med en anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom, arytmier och angina pectoris (se avsnitt 4.8).

Hypo- och hyperkalcemi. Hypo- och hyperkalcemi har rapporterats under behandling med kapecitabin. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare hypo- eller hyperkalcemi (se avsnitt 4.8).

Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar. Försiktighet måste iakttas hos patienter med sjukdomar i det centrala eller perifera nervsystemet, t ex metastaser i hjärnan eller neuropati (se avsnitt 4.8).

Diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar. Försiktighet måste iakttas hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar, eftersom dessa tillstånd kan förvärras under behandling med kapecitabin.

Antikoagulation med kumarinderivat. I en singeldos interaktionsstudie med warfarin, sågs ett signifikant ökat medelvärde av AUC (+57%) för S-warfarin. Dessa resultat tyder på en interaktion,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

som förmodligen beror på en inhibering av cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet av kapecitabin. Patienter som får kapecitabin och orala antikoagulantia av kumarintyp samtidigt bör ha sitt antikoagulationssvar (INR eller protrombintid) noggrant kontrollerat och dosen av antikoagulantia justerad därefter (se avsnitt 4.5).

Försämrad leverfunktion. Då säkerhets- och effektdata hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas bör användning av kapecitabin noggrant övervakas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, oberoende av förekomst av levermetastaser. Om läkemedelsrelaterade bilirubinstegringar på > 3,0 x övre gränsen för normalvärdet eller behandlingsrelaterade transaminasstegringar (ALAT, ASAT) på > 2,5 x övre gränsen för normalvärdet inträffar, ska administreringen av kapecitabin avbrytas. Behandlingen med kapecitabin i monoterapi kan återupptas när bilirubin minskat till < 3,0 x övre gränsen för normalvärdet eller transaminaserna minskat till ≤ 2,5 x övre gränsen för normalvärdet.

Försämrad njurfunktion. Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) är högre än i totalpopulationen (se avsnitt 4.2 och 4.3).

DPD-brist. I sällsynta fall har oväntad, svår toxicitet (t ex stomatit, diarré, neutropeni och neurotoxicitet) i samband med 5-FU tillskrivits en brist på DPD-aktivitet. En koppling mellan minskade DPD-nivåer och ökade, potentiellt fatala toxiska effekter av 5-FU kan därför inte uteslutas. Patienter med känd DPD-brist ska inte behandlas med kapecitabin (se avsnitt 4.3). Hos patienter med okänd DPD-brist som behandlas med kapecitabin kan livshotande de toxicitet som yttrar sig som akut överdosering uppkomma (se avsnitt 4.9). Vid fall av akut toxicitet av grad 2 4 måste behandlingen avbrytas omedelbart tills den observerade toxiciteten försvinner. Permanent avslutande av behandlingen bör övervägas baserat på klinisk bedömning av toxicitetens insättande, varaktighet och svårighetsgraden av den observerade toxiciteten.

Oftalmologiska komplikationer: Patienter ska övervakas noggrant för oftalmologiska komplikationer såsom keratit och korneal påverkan, särskilt om de har ögonsjukdomar i anamnesen. Behandling av ögonsjukdomar bör inledas på kliniskt lämpligt sätt.

Svåra hudreaktioner: Xeloda kan inducera svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Xeloda ska avslutas permanent hos patienter som får en svår hudreaktion under behandlingen.

Eftersom detta läkemedel innehåller hjälpämnet vattenfri laktos ska inte patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsoprion av glukos-galaktos behandlas med detta läkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

<u>Interaktioner med andra läkemedel</u>:

Cytokrom P-450 2C9 substrat: Förutom för warfarin har inga formella läkemedelsinteraktionsstudier mellan kapecitabin och andra CYP2C9 substrat genomförts. Försiktighet bör iakttas när kapecitabin administreras samtidigt med 2C9 substrat (t ex fenytoin). Se även interaktion med antikoagulantia av kumarintyp nedan, och avsnitt 4.4.

Antikoagulantia av kumarintyp: Förändrade koagulationsparametrar och/eller blödning har rapporterats hos patienter som tar kapecitabin samtidigt med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat såsom warfarin och fenprokumon. Dessa händelser inträffade inom flera dagar till månader efter behandlingsstart med kapecitabin och i några få fall upp till en månad efter avslutad

behandling med kapecitabin. I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie ökade kapecitabin, efter en dos på 20 mg warfarin, AUC av S-warfarin med 57% med en ökning av INR-värdet på 91%. Eftersom metabolismen av R-warfarin inte påverkades, indikerar dessa resultat att kapecitabin nedreglerar isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 och 3A4. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat och kapecitabin skall kontrolleras kontinuerligt avseende förändringar i koagulationsparametrar (PT eller INR) och antikoagulantia-dosen justerad därefter.

Fenytoin: Ökade plasmakoncentrationer av fenytoin som i enstaka fall resulterat i symtom på fenytoinintoxikation har rapporterats vid samtidig användning av kapecitabin med fenytoin. Patienter som tar fenytoin samtidigt med kapecitabin ska kontrolleras regelbundet med avseende på ökade plasmakoncentrationer av fenytoin.

Folinsyra/folsyra: En kombinationsstudie med kapecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken för kapecitabin eller dess metaboliter. Folinsyra har emellertid en effekt på farmakodynamiken för kapecitabin och kapecitabins toxicitet kan förstärkas av folinsyra: den maximalt tolererbara dosen (MTD) av kapecitabin ensamt vid intermittent dosering är 3000 mg/m^2 dagligen medan den däremot bara är 2000 mg/m^2 dagligen då kapecitabin kombineras med folinsyra (30 mg peroralt 2 gånger dagligen). Den ökade toxiciteten kan vara relevant vid byte från 5-FU/leukovorin till en behandlingsregim med kapecitabin. Detta kan också vara relevant med tillskott av folsyra vid folatbrist på grund av likheterna mellan folinsyra och folsyra.

Sorivudin och analoger: En kliniskt signifikant interaktion mellan sorivudin och 5-FU har beskrivits, i vilken sorivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte kapecitabin administreras samtidigt med sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin (se avsnitt 4.3). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger, såsom brivudin, och behandlingsstart med kapecitabin.

Antacida: Effekten på kapecitabins farmakokinetik har undersökts för antacida som innehåller aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid. Det noterades en liten ökning av plasmakoncentrationen för kapecitabin och en metabolit (5'-DFCR), men ingen effekt på de tre huvudmetaboliterna (5'-DFUR, 5-FU och FBAL).

Allopurinol: Interaktioner med allopurinol har observerats för 5-FU, med en möjlig minskad effekt av 5-FU. Samtidig användning av allopurinol och kapecitabin bör undvikas.

Interferon alfa: MTD för kapecitabin var 2000 mg/m^2 dagligen i kombination med interferon alfa-2a (3 miljoner IE/m^2 dagligen) jämfört med 3000 mg/m^2 dagligen när kapecitabin användes ensamt.

Strålning: MTD för kapecitabin i monoterapi med intermittent behandling är 3000 mg/m^2 per dag, medan MTD för kapecitabin i kombination med strålning vid rektalcancer, antingen med ett kontinuerligt doseringsschema eller en daglig dosering måndag till fredag under 6-veckors strålningsbehandling, är 2000 mg/m^2 per dag.

Oxaliplatin: Ingen kliniskt signifikant skillnad i exponeringen för kapecitabin eller dess metaboliter, fritt platina eller total-platina förekom när kapecitabin administrerades i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab.

Bevacizumab: Bevacizumab hade ingen klinisk signifikant effekt på de farmakokinetiska parametrarna av kapecitabin eller dess metaboliter i närvaro av oxaliplatin.

<u>Födoämnesinteraktion</u>
I alla kliniska studier har patienterna uppmanats att ta kapecitabin inom 30 minuter efter måltid. Eftersom nuvarande säkerhets- och effektdata är baserade på samtidigt födointag, rekommenderas att

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

kapecitabin tas tillsammans med föda. Samtidigt födointag minskar absorptionshastigheten för kapecitabin (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor
Fertila kvinnor bör avrådas att bli gravida under behandling med kapecitabin. Om patienten blir gravid under behandling med kapecitabin måste patienten upplysas om de potentiella riskerna för fostret. En effektiv preventivmetod ska användas under behandlingen.

Graviditet
Det finns inga studier på gravida kvinnor som fått kapecitabin. Emellertid kan det antas att kapecitabin kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor. I reproduktionstoxikologiska studier på djur orsakade kapecitabin embryodöd och teratogenicitet. Dessa fynd är förväntade effekter av fluoropyrimidinderivat. Kapecitabin är kontraindicerat vid graviditet.

Amning
Det är inte känt om kapecitabin utsöndras i human bröstmjölk. Hos diande möss återfanns avsevärda mängder av kapecitabin och dess metaboliter i mjölken. Amning bör avbrytas under behandling med kapecitabin.

Fertilitet
Det finns inga uppgifter om kapecitabin och påverkan på fertiliteten. De pivotala studierna med kapecitabin inkluderade fertila kvinnor och män endast om de gick med på att använda en acceptabel preventivmedelsmetod för att undvika graviditet under studieperioden och under en rimlig tid därefter. I djurstudier observerades effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kapecitabin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kapecitabin kan orsaka yrsel, trötthet och illamående.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammantagna säkerhetsprofilen för kapecitabin är baserad på data från över 3000 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi, eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Säkerhetsprofilen för kapecitabin i monoterapi vid metastaserad bröstcancer, metastaserad kolorektalcancer och vid adjuvant behandling av koloncancer är jämförbar. Se avsnitt 5.1 för detaljer om större studier, inklusive studiedesign och betydelsefulla effektresultat.

De vanligaste rapporterade och/eller kliniskt relevanta behandlingsrelaterade biverkningarna var gastointestinala störningar (framförallt diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, stomatit), hand-fotsyndromet (palmar-plantar erytrodysestesi), trötthet, asteni, anorexi, kardiotoxicitet, ökad njurdysfunktion hos patienter med redan nedsatt njurfunktion och trombos/embolism.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

De biverkningar som av prövaren bedömts vara möjligt, troligt eller avlägset relaterade till administrering av kapecitabin är listade i tabell 4 för kapecitabin givet som monoterapi och i tabell 5 för kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Biverkningarna är indelade i följande frekvensintervall: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, < 1/10), mindre vanlig (≥1/1 000, < 1/100), sällsynt (≥1/10 000, 1<1 000), mycket sällsynt (<1/10 000). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kapecitabin i monoterapi
Tabell 4 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin i monoterapi baserat på en poolad analys av säkerhetsdata från tre större studier som inkluderade över 1900 patienter (studie M66001, SO14695 och SO14796). Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp enligt den totala incidensen från den poolade analysen.

Tabell 4 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi

Organsystem	**Mycket vanlig** ***Alla grader***	**Vanlig** ***Alla grader***	**Mindre vanlig** ***Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant***	**Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)**
Infektioner och infestationer	-	Herpesvirus infektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion	Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit, Oral candidiasis, Influensa, Gastroenterit, Svampinfektion, Infektion, Tandabscess	
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	-	-	Lipom	
Blodet och lymfsystemet	-	Neutropeni, Anemi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Hemolytisk anemi, Förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio)/förlängd protrombintid	
Immunsystemet	-	-	Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, Viktnedgång	Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi	
Psykiska störningar	-	Sömnlöshet, Depression	Förvirringstillstånd, Panikattack, Sänkt stämningsläge, Minskad libido	
Centrala och perifera nervsystemet	-	Huvudvärk, Letargi, Yrsel, Paraestesi, Dysgeusi (smakrubbning)	Afasi, Försämrat minne, Ataxi, Synkopé, Balansrubbning, Känselrubbning, Perifer neuropati	Toxisk leukoencefalopati (mycket sällsynt)
Ögon	-	Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation	Försämrad synskärpa, Diplopi	Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Mindre vanlig *Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant*	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
				tårkanalen) (sällsynt), Korneal påverkan (sällsynt), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt)
Öron och balansorgan	-	-	Vertigo, Öronvärk	
Hjärtat	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi, Förmaksflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, Hjärtklappning	Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), Torsade de pointes (sällsynt), Bradykardi (sällsynt), Vasospasm (sällsynt)
Blodkärl	-	Tromboflebit	Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	-	Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré	Lungemboli, Pneumotorax, Hemoptys, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné	
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta	Gastrointestinal blödning, Förstoppning, Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet	Tarmobstruktion, Ascites, Enterit, Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastro-esofageal refluxsjukdom, Kolit, Blod i avföringen	
Lever och gallvägar	-	Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden	Gulsot	Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt)
Hud och subkutam vävnad	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyperpigmentering,	Blåsor, Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitets-reaktioner, Palmarerytem,	Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Mindre vanlig *Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant*	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
		Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbning i pigmenteringen, Nagelförändringar	Svullet ansikte, Purpura Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome)	och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi	Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar	-	-	Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	-	-	Vaginal blödning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, Asteni	Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstsmärta	Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur	

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kapecitabin i kombinationsbehandling

Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanlig eller vanlig) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större klinsiska prövningarna och adderades endast då de observerats **i tillägg till** de biverkningar som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** jämfört med kapecitabin monoterapi (se tabell 4). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för kapecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för kapecitabin i monoterapi eller som rapporterats för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé). Vissa av biverkningarna ses vanligen med kombinationsläkemedlet (t.ex. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertoni med bevacizumab) men en försämring genom användning av kapecitabin kan inte uteslutas.

Tabell 5 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i kombinationsbehandling **i tillägg till** dem som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** än kapecitabin monoterapi

Organsystem	**Mycket vanlig** ***Alla grader***	**Vanlig** ***Alla grader***	**Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)** **Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)**
Infektioner och infestationer	-	Herpes zoster, urinvägsinfektion, oral candidiasis, övre luftvägsinfektion, rinit, influensa, +infektion, oral herpes	
Blodet och lymfsystemet	+Neutropeni, +leukopeni, +anemi, +neutropen feber, trombocytopeni	Benmärgsdepression, +febril neutropeni	
Immunsystemet	-	Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperglykemi	
Psykiska störningar	-	Sömnrubbning, ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, dysestesi, perifer neuropati, perifer känselneuropati, dysgeusi, huvudvärk	Neurotoxicitet, tremor, neuralgi, överkänslighetsreaktioner, hypestesi	
Ögon	Ökad mängd tårvätska	Synstörning, torra ögon, smärta i ögonen, försämrad syn, dimsyn	
Öron och balansorgan	-	Tinnitus, hörselnedsättning	
Hjärtat	-	Förmaksflimmer, myokardischemi/infarkt	
Blodkärl	Ödem i nedre extremiteter, hypertoni, +embolism och trombos	Rodnad, hypotoni, hypertensiv kris, blodvallningar, flebit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Halsont, farynx-dysestesi	Hicka, faryngolaryngeal smärta, dysfoni	
Magtarmkanalen	Förstoppning, dyspepsi	Övre gastrointestinal blödning, munsår, gastrit, utspänd buk, gastroesofageal refluxsjukdom, oral smärta, dysfagi, rektal blödning, smärta i nedre delen av buken, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypestesi, bukbesvär	
Lever och gallvägar	-	Onormal leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, nagelpåverkan	Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar	

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen) Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi, smärta i extremiteter	Smärta i käkarna, muskelkramper, trismus, muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar	-	Hematuri, proteinuri, sänkt kreatinin-clearance, dysuri	Akut njursvikt till följd av dehydrering (sällsynt)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexi, svaghet, +letargi, temperaturintolerans	Slemhinneinflammation, smärta i extremiteter, värk, frossbrytningar, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, +feber, infusionsrelaterad reaktion, reaktion vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	-	Kontusion	

+ För varje term har frekvensen baserats på biverkningar av alla grader. För termer markerade med ett "+" är frekvensen baserad på biverkningar av grad 3-4. Biverkningar har adderats enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna med kombinationsbehandling.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hand-fot syndromet (se avsnitt 4.4)
Vid en kapecitabindos på 1250 mg/m^2 två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 53% till 60% av HFS av alla grader i studier med kapecitabin i monoterapi (inkluderande studier vid adjuvant terapi vid koloncancer, behandling av metasterad kolorektalcancer och behandling av bröstcancer) och en frekvens på 63% sågs för gruppen behandlad med kapecitabin/docetaxel vid behandling av metasterad bröstcancer. Vid en kapecitabindos på 1000 mg/m^2 två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 22% till 30% av HFS av alla grader med kapecitabin i kombinationsterapi.

En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att HFS (alla grader) förekom hos 2066 (43%) patienter efter en mediantid på 239 [95% KI 201, 288] dagar efter att behandling med kapecitabin inletts. Vid sammanslagning av alla studier var följande kovariater statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla HFS: ökande startdos av kapecitabin (gram), minskande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg), ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna, ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall), kvinnligt kön och bra ECOG funktionsstatus vid behandlingsstart (0 jämfört med ≥1).

Diarré (se avsnitt 4.4)
Kapecitabin kan inducera förekomsten av diarré, vilket har observerats hos upp till 50% av patienterna.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en ökad risk att utveckla diarré: ökande startdos av kapecitabin (gram), ökande behandlingstid i studien (veckor), ökande ålder (med 10 års intervall) och kvinnligt kön. Följande kovariater var statistiskt signifikant förknippade med en minskad risk att utveckla diarré: ökande kumulativ kapecitabindos (0,1*kg) och ökande relativ dosstyrka de första sex veckorna.

Kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4)
I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 har följande biverkningar med en incidens lägre än 0,1% varit förknippade med användningen av kapecitabin som monoterapi, baserat på en poolad analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier inkluderande 949 patienter (2 fas III och 5 fas II kliniska studier vid metasterad kolorektalcancer och metasterad bröstcancer): kardiomyopati, hjärtsvikt, plötslig död och ventrikulär extrasystole.

Encefalopati
I tillägg till biverkningarna beskrivna i tabell 4 och 5 och baserat på ovan poolade analys från kliniska säkerhetsdata från 7 kliniska studier var encefalopati också förknippat med användningen av kapecitabin som monoterapi med en incidens lägre än 0,1%.

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.2)
En analys av säkerhetsdata hos patienter ≥ 60 år som behandlats med kapecitabin i monoterapi och en analys på patienter som behandlats med kombinationen kapecitabin och docetaxel visade en högre incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 och 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar jämfört med patienter < 60 års ålder. Patienter ≥ 60 år gamla som behandlades med kapecitabin plus docetaxel hade även fler tidiga avbrott från behandlingen på grund av biverkningar jämfört med < 60 år gamla patienter.

Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att ökande ålder (med 10 års intervall) var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Kön
Resultaten från en metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin visade att kvinnligt kön var statistiskt signifikant förknippat med en ökad risk att utveckla HFS och diarré och med en minskad risk att utveckla neutropeni.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)
En analys av säkerhetsdata på patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi (kolorektalcancer) med nedsatt njurfunktion före behandling visade en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med normal njurfunktion (36% för patienter utan nedsatt njurfunktion n=268, mot 41% med lätt n=257 respektive 54% med måttligt n=59, nedsatt njurfunktion) (se avsnitt 5.2). Patienter med måttligt försämrad njurfunktion uppvisar en högre frekvens av dosreduktion (44%) jämfört med 33% och 32% av patienter med normal eller lätt nedsatt njurfunktion och en ökning av tidiga behandlingsutsättningar (21% utsättningar under de två första cyklerna) jämfört med 5% och 8% hos patienter med ingen respektive lätt njurfunktionsnedsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4.9 Överdosering

Manifestationerna av akut överdosering inkluderar illamående, kräkningar, diarré, mukosit, gastrointestinal irritation och blödning samt benmärgsdepression. Behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och understödjande medicinsk behandling med syfte att korrigera de kliniska manifestationerna och att förhindra möjliga komplikationer som följd av dessa.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska läkemedel, antimetabolits, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC06

Kapecitabin är ett icke-cytotoxiskt fluoropyrimidinkarbamat, som är en oralt given prekursor till den cytotoxiska substansen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveras genom flera enzymatiska steg (se avsnitt 5.2). Det enzym som är involverat i den slutliga omvandlingen till 5-FU, tymidinfosforylas (ThyPase), finns i tumörvävnad, men också, vanligtvis i lägre nivåer, i frisk vävnad. I humana cancer xenograft-modeller har visats en synergistisk effekt av kapecitabin i kombination med docetaxel, vilket kan relateras till uppregleringen av tymidinfosforylas av docetaxel.

Det har visats att metabolismen av 5-FU via den anabola vägen blockerar metyleringsreaktionen av deoxyuridinsyra till tymidinsyra och därigenom stör syntesen av deoxyribonukleinsyra (DNA). Införlivandet av 5-FU leder också till hämning av RNA- och proteinsyntes. Då DNA och RNA är essentiella för celldelning och tillväxt kan effekten av 5-FU vara tymidinbrist vilken framkallar obalanserad celltillväxt och celldöd. Effekterna av DNA- och RNA-underskott är mest uttalad för snabbt prolifererande celler, som metaboliserar 5-FU med en högre hastighet.

<u>Koloncancer och kolorektalcancer</u>

<u>Adjuvant monoterapi med kapecitabin vid koloncancer</u>
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1987 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod, i 3-veckorscykler under 24 veckor) eller till 5-FU och leukovorin (Mayo Clinic-regim: 20 mg/m^2 leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m^2 5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Kapecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (hazard ratio 0,92; 95% konfidensintervall 0,80-1,06). I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av kapecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad hazard ratios på 0,88 (95% konfidensintervall 0,77 - 1,01; p = 0,068) respektive 0,86 (95% konfidensintervall 0,74 - 1,01; p = 0,060). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox analys visades överlägsenhet för kapecitabin jämfört med bolus 5-FU/LV. Följande faktorer var förspecificerade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att kapecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 0,849; 95% konfidensintervall 0,739 - 0,976; p = 0,0212), så väl som för överlevnad (hazard ratio 0,828; 95% konfidensintervall 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

<u>Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer</u>
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas 3 klinisk prövning hos patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (studie NO16968). I denna studie

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

randomiserades 944 patienter till 3-veckors cykler under 24 veckor med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m^2 intravenös infusion under 2 timmar på dag 1 var tredje vecka); 942 patienter randomiserades till bolus 5-FU och leukovorin. Den primära analysen avseende sjukdomsfri överlevnad hos ”intent-to-treat” populationen visade att XELOX var signifikant överlägset 5-FU/LV (HR=0,80, 95% KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Sjukdomsfri överlevnad efter 3 år var 71% för XELOX jämfört med 67% för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95% KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) för XELOX jämfört med 5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95% KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) vilket innebär en 13% reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78% för XELOX jämfört med 74% för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21%) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9%) hos ”intent-to-treat”-populationen.

Monoterapi med kapecitabin vid metastaserad kolorektalcancer
Data från två identiskt designade, multicenter, randomiserade, kontrollerade fas III kliniska prövningar (SO14695; SO14796) stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad kolorektalcancer. I dessa studier randomiserades 603 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod vilket gavs i 3-veckors cykler). 604 patienter randomiserades till behandling med 5-FU och leukovorin (Mayo regim: 20 mg/m^2 leukovorin i.v. följt av 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 25,7% (kapecitabin) jämfört med 16,7% (Mayo regim); p<0,0002. Mediantiden till progression var 140 dagar (kapecitabin) jämfört med 144 dagar (Mayo regim). Medianöverlevnaden var 392 dagar (kapecitabin) jämfört med 391 dagar (Mayo regim). För närvarande finns inga jämförande data tillgängliga på kapecitabin i monoterapi vid kolorektalcancer jämfört med kombinationsregimer givet som första linjens behandling.

Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del i vilken 1401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 6 för behandlingsregimer.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdos	Schema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m^2 IV 2 tim	Oxaliplatin på dag 1, varannan vecka
	Leukovorin	200 mg/m^2 IV 2 tim	Leukovorin på dag 1 och 2, varannan vecka
	5-Fluorouracil	400 mg/m^2 IV bolus, följt av 600 mg/m^2 IV 22 tim	5-fluorouracil IV bolus/infusion, vardera på dag 1 och 2, varannan vecka
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Kapecitabin	130 mg/m^2 IV 2 tim 1000 mg/m^2 oralt två gånger dagligen	Oxaliplatin på dag 1, var tredje vecka Kapecitabin oralt två gånger dagligen i 2 veckor (följt av 1 vecka utan behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Dag 1, före XELOX, var tredje vecka
5-Fluorouracil: IV bolusinjektion direkt efter leukovorin			

I den övergripande jämförelsen visades likvärdighet (non-inferiority) mellan XELOX-grupperna jämfört med FOLFOX-4-grupperna avseende progressionsfri överlevnad i den utvärderingsbara patientpopulationen och i ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 7). Resultaten indikerar att XELOX är likvärdigt med FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 7). En jämförelse mellan XELOX plus bevacizumab jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab var en förspecificerad exploratorisk analys. I denna jämförelse av behandlingssubgrupper var XELOX plus bevacizumab likvärdigt jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab avseende progressionsfri överlevnad (hazard ratio 1,01; 97,5% KI 0,84 - 1,22). Medianuppföljningen vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat” populationen var 1,5 år; data från analyser efter ytterligare 1 års uppföljning är också inkluderade i tabell 7. Analysen av PFS under pågående behandling bekräftade emellertid inte resultaten från den generella PFS- och OS-analysen: hazard ratio för XELOX jämfört med FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5% KI 1,07 - 1,44. Även om känslighetsanalyser visar att skillnader i behandlingsschema och tidpunkten för utvärdering av tumören påverkar PFS-analysen under pågående behandling, har en fullständig förklaring till detta resultat inte hittats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 7 Viktiga effektresultat för “non-inferiority” analysen av studie NO16966

PRIMÄR ANALYS			
	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)	
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Överlevnad			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Överlevnad			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population

I en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) studerades effekten av användningen av kapecitabin vid en startdos av 1000 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m^2 på dag 1) och i tredje linjen kombination med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) med oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid för progressionsfri överlevnad i ”intent-to-treat”-populationen 5,8 månader (95% KI 5,1 - 6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95% KI 7,0 - 8,3 månader; p=0,0002) för XELIRI. Detta var kopplat till en ökad förekomst av gastrointestinal toxicitet och neutropeni under första linjens behandling med XELIRI (26% för XELIRI och 11% för första linjens behandling med kapecitabin).

XELIRI har jämförts med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserade studier på patienter med metastaserad kolorektalcancer. XELIRI-regimerna inkluderade kapecitabin 1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar av en 3 veckors cykel kombinerad med irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. I den största studien (BICC-C studien) randomiserades patienterna till att i en öppen del av studien antingen få FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) eller XELIRI (n=141) och därefter randomiserades de till dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 7,6 månader för FOLFIRI, 5,9 månader för mIFL (p=0,004 för jämförelsen med FOLFIRI) och 5,8 månader för XELIRI (p=0,015). Medianöverlevnaden var 23,1 månader för FOLFIRI, 17,6 månader för mIFL (p=0,09) och 18,9 månader för XELIRI (p=0,27). Patienter som behandlades med XELIRI upplevde betydligt mer gastrointestinal toxicitet jämfört med FOLFIRI (diarré 48% för XELIRI och 14% för FOLFIRI).

I EORTC-studien randomiserades patienter att antingen få FOLFIRI (n=41) eller XELIRI (n=44) i en öppen del och därefter randomiserades de till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad och överlevnad var kortare för XELIRI jämfört med FOLFIRI (progressionsfri överlevnad 5,9 månader jämfört med 9,6 månader och överlevnad 14,8 månader jämfört med 19,9 månader), dessutom rapporterades en betydligt högre förekomst av diarré hos patienterna som fick XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

I studien som publicerades av Skof et al randomiserades patienterna till att antingen få FOLFIRI eller XELIRI. Responsfrekvensen var 49% i XELIRI-gruppen och 48% i FOLFIRI-gruppen (p=0,76). Vid slutet av behandlingen var 37% av patienterna i XELIRI-gruppen och 26% av patienterna i FOLFIRI-gruppen utan tecken på sjukdomen (p=0,56). Toxicitet var jämförbar mellan behandlingarna med undantag för neutropeni som rapporterades mer frekvent hos patienter behandlade med FOLFIRI.

Monatgnani et al använde resultaten från ovanstående tre studier för att göra en övergripande analys av randomiserade studier som jämfört behandlingsregimer med FOLFIRI och XELIRI vid behandling av metastaserad kolorektalcancer. En signifikant minskning av risken för progression förknippades med FOLFIRI (HR, 0,76; 95% KI, 0,62-0,95; p <0,01), ett resultat som delvis berodde på låg tolerans för den behandlingsregim av XELIRI som användes.

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämförde FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad gäller progressionsfri överlevnad eller överlevnad. Patienterna randomiserades att antingen få FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, n=167) eller XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, n=166). För Arm-B, använde XELIRI-regimen kapecitabin 1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar + irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var för FOLFIRI-bevacizumab respektive XELIRI-bevacizumab 10,0 månader respektive 8,9 månader; p=0,64, överlevnad var 25,7 månader respektive 27,5 månader; p=0,55 och responsfrekvens var 45,5% för

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

FOLFIRI-Bev respektive 39,8% för XELIRI-Bev; p=0,32. Patienter som behandlades med XELIRI + bevacizumab rapporterade en signifikant högre incidens av diarré, febril neutropeni och hand-fot-syndrom än patienter som behandlades med FOLFIRI + bevacizumab med en signifikant ökning av uppskjuten behandling, dosreduktioner och behandlingsutsättning.

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 120 patienter randomiserades till behandling med en modifierad XELIRI-regim med kapecitabin (800 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m^2 som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 127 patienter randomiserade till behandling med kapecitabin kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Behandlingssvaren efter en genomsnittlig uppföljningstid av studiepopulationen på 26,2 månader visas nedan.

Tabell 8 Viktiga effektresultat för AIO KRK studien

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: n=127)***	***Modifierad XELIRI + bevacizumab*** ***(ITT: n=120)***	***Hazard ratio*** ***95% KI*** ***p-värde***
Progressionsfri överlevnad efter 6 månader			
ITT ***95% KI***	***76%*** ***69 – 84%***	***84%*** ***77 – 90%***	**-**
Median progressionsfri överlevnad			
ITT ***95% KI***	***10,4 månader*** ***9 – 12,0***	***12,1 månader*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***p=0,30***
Medianöverlevnad			
ITT ***95% KI***	***24,4 månader*** ***19,3 – 30,7***	***25,5 månader*** ***21,0 – 31,0***	***0,90*** ***0,68 1,19*** ***p=0,45***

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

<u>*Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer*</u>
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-III prövning (NO16967) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. I denna studie randomiserades 627 patienter med metastaserad kolorektalcancer, som tidigare fått behandling med irinotekan i kombination med en fluoropyrimidinbehandling som första linjens terapi, till behandling med XELOX eller FOLFOX-4. För doseringsschema för XELOX och FOLFOX-4 (utan tillägg av placebo eller bevacizumab), se tabell 6. XELOX visade sig vara likvärdigt (non-inferior) till FOLFOX-4 avseende progressionsfri överlevnad i per-protokoll populationen och ”intent-to-treat”-populationen (se tabell 9). Resultaten indikerar att XELOX motsvarar FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 9). Mediantiden för uppföljning vid tiden för den primära analysen i ”intent-to-treat”-populationen var 2,1 år; data från analyser efter ytterligare 6 månaders uppföljning är också inkluderade i tabell 9.

Tabell 9 Viktiga effektresultat för “non-inferior” analys av studie NO16967

PRIMÄR ANALYS			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (95% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGARE 6 MÅNADERS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (95% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per-protocol population; **ITT=intent-to-treat population

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Avancerad ventrikelcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie på patienter med avancerad ventrikelcancer stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (ML17032). I denna studie randomiserades 160 patienter till behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod) och cisplatin (80 mg/m^2 som en 2-timmars infusion var tredje vecka). Totalt 156 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (800 mg/m^2 per dag, kontinuerlig infusion dag 1 och 5 var tredje vecka) och cisplatin (80 mg/m^2 som en 2-timmars infusion dag 1 var tredje vecka). I per-protokollanalysen var kapecitabin i kombination med cisplatin likvärdig (non-inferior) med 5-FU i kombination med cisplatin med avseende på progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,81; 95% KI 0,63-1,04). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,6 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 5,0 månader (5-FU + cisplatin). Hazard ratio för överlevnad var likvärdigt med hazard ratio för progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,85; 95% KI 0,64-1,13). Medianöverlevnaden var 10,5 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 9,3 månader (5-FU + cisplatin).

Data från en randomiserad multicenter fas III-studie, som jämförde kapecitabin med 5-FU och oxaliplatin med cisplatin hos patienter med avancerad ventrikelcancer, stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (REAL-2). I denna studie randomiserades 1002 patienter i en 2x2 faktoriell design till en av följande 4 behandlingsgrupper:

- ECF: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka) och 5-FU (200 mg/m^2 dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m^2 två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).
- EOF: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och 5-FU (200 mg/m^2 dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m^2 som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m^2 två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).

De primära effektanalyserna i per-protokoll populationen avseende överlevnad visade att ***kapecitabin*** var likvärdig (non-inferiority) med 5-FU-baserade behandlingsregimer (hazard ratio 0,86; 95% KI 0,8 - 0,99) och att ***oxaliplatin*** baserade regimer var likvärdiga med cisplatinbaserade regimer (hazard

ratio 0,92; 95% KI 0,80 - 1,1). Medianöverlevnaden var 10,9 månader för kapecitabinbaserade regimer och 9,6 månader för 5-FU-baserade regimer. Medianöverlevnaden var 10,0 månader för cisplatinbaserade regimer och 10,4 månader för oxaliplatinbaserade regimer.

Kapecitabin har även använts i kombination med oxaliplatin vid behandling av avancerad ventrikelcancer. Studier med kapecitabin som monoterapi tyder på att kapecitabin har aktivitet vid avancerad ventrikelcancer.

Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys
En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stödjer att kapecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande kapecitabin och 3074 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95% KI: 671; 745) hos patienter behandlade med regimer innehållande kapecitabin och 683 dagar (95% KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Hazard ratio för överlevnad var 0,94 (95% KI: 0,89; 1,00, p=0,0489) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande kapecitabin är likvärdig (non-inferior) med behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

Bröstcancer

Kombinationsterapi med kapecitabin och docetaxel vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning stödjer användningen av kapecitabin i kombination med docetaxel för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytotoxisk kemoterapi, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod) och docetaxel (75 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m^2 som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). Överlevnaden var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p=0,0126). Medianöverlevnaden var 442 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p=0,0058. Tiden till progression var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p< 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Monoterapi med kapecitabin efter terapisvikt med taxaner, och/eller antracyklininnehållande kemoterapi, och i fall där antracyklinbehandling inte är lämplig
Data från två multicenter, fas II kliniska prövningar stödjer användningen av kapecitabin i monoterapi för behandling av patienter som sviktat på taxan- och antracyklininnehållande kemoterapi eller för vilka ytterligare antracyklinterapi ej är indicerad. I dessa studier har totalt 236 patienter behandlats med kapecitabin (1250 mg/m^2 2 ggr dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). De totala objektiva responsfrekvenserna (bedömt av prövare) var 20% (den första studien) och 25% (den andra). Mediantiden till progression var 93 och 98 dagar. Medianöverlevnaden var 384 och 373 dagar.

Samtliga indikationer
En metaanalys av 14 kliniska prövningar med data från över 4700 patienter som behandlats med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombination med olika kemoterapier vid flera indikationer (kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer) visade att patienter som behandlades med kapecitabin och som utvecklade hand-fotsyndrom (HFS) hade en längre total överlevnad jämfört med patienter som inte utvecklade HFS: medianöverlevnad 1100 dagar (95% KI 1007;1200) jämfört med 691 dagar (95% KI 638;754) med ett hazard ratio på 0,61 (95% KI 0,56; 0,66).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller kapecitabin, för alla grupper av den pediatriska populationen för adenokarcinom av kolon och rektum, ventrikeladenokarcinom och bröstkarcinom (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kapecitabin har bestämts i ett dosintervall av 502-3514 mg/m^2/dag. Parametrarna för kapecitabins metaboliter, 5'-DFCR (5' deoxy 5-fluorocytidin) och 5'-DFUR (5' deoxy 5-fluorouridin), undersökta på dag 1 och 14 var desamma. AUC för 5-FU var 30 - 35% högre dag 14. Vid dosreduktion av kapecitabin minskar den systemiska tillgängligheten av 5-FU mer än proportionellt till dosen, på grund av en icke-linjär farmakokinetik av den aktiva metaboliten.

Absorption
Vid oral administrering absorberas kapecitabin snabbt och fullständigt varefter en omfattande omvandling sker till de två metaboliterna, 5'-DFCR och 5'-DFUR. Administrering tillsammans med föda minskar absorptionshastigheten av kapecitabin men ger bara liten effekt på AUC för 5'-DFUR och på AUC för den följande metaboliten 5-FU. Vid dosen 1250 mg/m^2 intagen efter måltid på behandlingens 14:e dag var den högsta plasmakoncentrationen (C_{max} i µg/ml) följande; kapecitabin = 4,67; 5'-DFCR= 3,05; 5'-DFUR = 12,1; 5-FU = 0,95 och för FBAL = 5,46. Tiden till den högsta plasma koncentration (T_{max} i timmar) var för kapecitabin 1,50; 5'-DFCR 2,00; 5'-DFUR 2,00; 5-FU 2,00 och för FBAL 3,34. $AUC_{0-\infty}$ värdena (i µg•h/ml) var för kapecitabin 7,75; 5'-DFCR 7,24; 5'-DFUR 24,6; 5-FU 2,03 och för FBAL 36,3.

Distribution
Studier med human plasma *in vitro* har fastställt att 54% av kapecitabin, 10% av 5'-DFCR, 62% av 5'-DFUR och 10% av 5-FU är proteinbundet, framförallt till albumin.

Metabolism
Kapecitabin metaboliseras först av karboxylesteras i levern till 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR), vilken sedan omvandlas till 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) av cytidindeaminas som finns i framförallt lever och tumörvävnad. Ytterligare katalytisk aktivering av 5'-DFUR sker sedan genom tymidinfosforylas. De enzymer som är involverade i den katalytiska aktiveringen finns i tumörvävnad men också i vanligtvis lägre nivåer i frisk vävnad. Den sekventiella enzymatiska biotransformationen av kapecitabin till 5-FU leder till högre koncentrationer av 5-FU i tumörceller. För kolorektaltumörer verkar bildandet av 5-FU till stor del ske i stromaceller i tumören. Efter oral administrering av kapecitabin till patienter med kolorektalcancer var förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i kolorektal tumör och i närliggande vävnad 3,2 (spridning från 0,9 till 8,0). Förhållandet mellan koncentrationen av 5-FU i tumör och i plasma var 21,4 (spridning från 3,9 till 59,9, n=8) medan förhållandet mellan förekomst i frisk vävnad och i plasma var 8,9 (spridning från 3,0 till 25,8, n=8). Aktiviteten hos tymidinfosforylas har uppmätts och var 4 gånger större i primär kolorektal tumör än i angränsande normal vävnad. Enligt immunhistokemiska studier tycks tymidinfosforylas till stor del vara lokaliserad till stromaceller i tumören.

Via enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) kataboliseras 5-FU vidare till det avsevärt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH_2). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoro-ureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av β-ureidopropionas till α-fluoro-β-alanin (FBAL), vilken utsöndras i urinen. Det hastighetsbegränsande steget är aktiviteten av dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD). Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet för kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eliminering
Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$ i timmar) för kapecitabin var 0,85 timmar, 5'-DFCR 1,11 timmar, 5'-DFUR 0,66 timmar, 5-FU 0,76 timmar och för FBAL 3,23 timmar. Kapecitabin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen. 95,5% av en given kapecitabindos återfinns i urinen. Fekal

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

utsöndring är minimal (2,6%). Huvudmetaboliten som utsöndras i urin är FBAL vilken utgör 57% av en given dos. Ungefär 3% av en given dos utsöndras i urin som oförändrat kapecitabin.

Kombinationsbehandling
Fas I studier för utvärdering av effekten av kapecitabin på antingen docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik eller omvänt visade ingen effekt av kapecitabin på docetaxels eller paklitaxels farmakokinetik (C_{max} och AUC) och ingen effekt av docetaxel eller paklitaxel på 5'-DFURs farmakokinetik.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper
En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes efter behandling av 505 patienter med kolorektal cancer med kapecitabin doserat 1250 mg/m^2 2 gånger dagligen. Kön, förekomst av levermetastaser före behandling, skattning enligt Karnofsky, totalbilirubin, serum albumin, ASAT och ALAT hade ingen statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken av 5-'DFUR, 5-FU och FBAL.

Patienter med nedsatt leverfunktion pga levermetastaser: Enligt en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till måttlig nedsättning av leverfunktionen p g a levermetastaser kan biotillgängligheten av kapecitabin och exponeringen av 5-FU öka jämfört med hos patienter utan leverfunktionsnedsättning. Det finns inga farmakokinetiska data på patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Baserat på en farmakokinetisk studie på cancerpatienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion, finns inga tecken på att kreatininclearance påverkar farmakokinetiken av intakt läkemedel och 5-FU. Kreatininclearance visade sig påverka den systemiska biotillgängligheten av 5'-DFUR (ökning av AUC med 35% när kreatininclearance minskar med 50%) och av FBAL (ökning av AUC med 114% när kreatininclearance minskar med 50%). FBAL är en metabolit utan antiproliferativ aktivitet.

Äldre: En populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade patienter med en stor åldersspridning (27-86 år) av vilka 234 (46%) var 65 år eller äldre visade att åldern inte hade någon påverkan på farmakokinetiken av 5-'DFUR och 5-FU. AUC för FBAL ökade med åldern (en 20%-ig ökning av åldern resulterar i en 15%-ig ökning av AUC för FBAL). Denna ökning är troligen beroende på en förändring av njurfunktionen.

Etniska faktorer: Efter en oral administrering av 825 mg/m^2 kapecitabin 2 gånger dagligen under 14 dagar erhöll patienter av japanskt ursprung (n=18) C_{max} och AUC för kapecitabin som var 36% respektive 24% lägre jämfört med kaukasiska patienter (n=22). Japanska patienter hade också ca 25% lägre C_{max} respektive 34% lägre AUC för FBAL än kaukasiska patienter. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är okänd. Inga signifikanta skillnader förekom efter exponering av andra metaboliter (5-'DFCR, 5-'DFUR och 5-FU).

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på Cynomolgusapor och möss med daglig oral dosering av kapecitabin visade toxiska effekter på de gastrointestinala, lymfoida och hematopoetiska systemen, typiska för fluoropyrimidiner. Denna toxicitet var reversibel. Hudtoxicitet, karaktäriserad av degenerativa/regressiva förändringar, observerades med kapecitabin. Kapecitabin saknade lever- eller CNS-toxicitet. Kardiovaskulär toxicitet (t ex PR-och QT-intervall förlängning) kunde påvisas hos Cynomolgusapor efter intravenös administrering (100 mg/kg) men ej vid upprepad oral dosering (1379 mg/m^2 dagligen).

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss uppvisade inga tecken på karcinogena egenskaper hos kapecitabin.

Standardstudier avseende fertilitet visade nedsättning av fertiliteten hos honmöss som fick kapecitabin. Denna effekt var emellertid reversibel efter en läkemedelsfri period. Dessutom förekom i en

13 veckors studie atrofiska och degenerativa förändringar i reproduktiva organ hos hanmöss. Dessa effekter var reversibla efter en läkemedelsfri period (se avsnitt 4.6).

I studier avseende embryotoxicitet och teratogenicitet på möss noterades dosrelaterade ökningar i fosterresorption och teratogenicitet. Hos apor noterades missfall och embryodöd vid höga doser men det fanns inga tecken på teratogenicitet.

Kapecitabin visade ingen mutagenicitet *in vitro* i bakterier (Ames test) eller i djurceller (kinesiska hamster V79/HPRT genmutationstest). I likhe t med andra nukleosidanaloger (dvs 5-FU) var kapecitabin clastogent på humana lymfocyter (*in vitro*) och en positiv trend sågs vid mikrokärntest på benmärg hos möss *(in vivo)*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
talk (E553b)
vattenfri laktos
kroskarmellosnatrium (E468)
hypromellos (E464)
mikrokristallin cellulosa (E460)
magnesiumstearat (E572)

Tablettdragering:
hypromellos (E464)
titandioxid (E 171)
laktos monohydrat
makrogol
gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172)

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu blister innehållande 10 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller 120 filmdragerade tabletter (12 blisterkartor á 10 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/831/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING>

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Vid tidpunkten då godkännandet för försäljning beviljas behöver inga periodiska säkerhetsrapporter lämnas in för detta läkemedel. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska dock lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel om det finns med på den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/831/001

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Capecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. BATCHNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/831/002

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Capecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Capecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. BATCHNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Capecitabine SUN 150 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Capecitabine SUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Capecitabine SUN
3. Hur du tar Capecitabine SUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Capecitabine SUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. Vad Capecitabine SUN är och vad det används för

Capecitabine SUN tillhör en grupp läkemedel som kallas för "cytostatika", vilka hindrar tillväxten av cancerceller. Capecitabine SUN innehåller kapecitabin, vilken i sig inte är cytostatisk. Först efter att kroppen absorberat kapecitabin omvandlas det till ett aktivt anti-cancer medel (företrädesvis i tumörvävnad).

Capecitabine SUN används för behandling av tjocktarms-, ändtarms-, magsäcks- eller bröstcancer. Capecitabine SUN används också för att förhindra att tjocktarmscancern kommer tillbaka efter det att tumören har opererats bort.

Capecitabine SUN kan användas antingen ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Capecitabine SUN

Ta inte Capecitabine SUN
- om du är allergisk mot kapecitabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Du måste tala om för din läkare om du vet att du är allergisk mot kapecitabin,
- om du tidigare har haft allvarliga reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling (en grupp av anticancerläkemedel såsom fluorouracil),
- om du är gravid eller ammar,
- om du har mycket låga nivåer av vita blodkroppar eller blodplättar i blodet (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni),
- om du har svåra lever- eller njurproblem,
- om du har en känd brist på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) vilket är involverat i metabolismen av uracil och tymin, eller
- om du behandlas med, eller inom de senaste 4 veckorna har behandlats med brivudin, sorivudin eller liknande substanser för behandling av herpes zoster (vattkoppor eller bältros).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Capecitabine SUN, om du
- har lever- eller njursjukdom,
- har eller har haft hjärtproblem (t ex. oregelbundna hjärtslag eller smärtor i bröstet, käken och ryggen som uppkommer vid fysisk ansträngning samt på grund av problem med blodflödet till hjärtat),
- har sjukdomar i hjärnan (t ex cancer som har spridit sig till hjärnan, eller nervskada (neuropati),
- rubbad kalciumbalans (ses med blodprov),
- har diabetes,
- inte kan behålla mat eller vatten i kroppen på grund av kraftigt illamående och kräkningar,
- har diarré,
- har eller får vätskebrist,
- har obalans av joner i blodet (elektrolytobalans, ses med blodprov)
- tidigare haft problem med ögonen, eftersom du kan behöva extra kontroller av ögonen
- har en svår hudreaktion.

DPD-brist: DPD-brist är ett sällsynt medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem såvida du inte får vissa mediciner. Om du har en okänd DPD-brist och tar Capecitabine SUN kan du få svåra former av biverkningarna som listas i avsnitt 4 Eventuella biverkningar. Kontakta genast din läkare om du är orolig över någon av biverkningarna eller om du märker ytterligare biverkningar som inte anges i denna bipacksedel (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar
Capecitabine SUN är inte indicerat till barn och ungdomar. Ge inte Capecitabine SUN till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Capecitabine SUN
Innan behandlingen påbörjas, tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är mycket viktigt, eftersom intag av mer än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedlen. Du måste vara särskilt försiktig om du tar något av följande:
- läkemedel mot gikt (allopurinol),
- blodförtunnande läkemedel (kumarin, warfarin),
- vissa anti-virala läkemedel (sorivudin och brivudin),
- läkemedel för krampanfall eller darrningar (fenytoin),
- ett läkemedel för att behandla cancer (interferon alfa) eller
- strålbehandling och vissa läkemedel som används för att behandla cancer (folsyra, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- läkemedel som används för att behandla folsyrabrist.

Capecitabine SUN med mat och dryck
Du bör ta Capecitabine SUN inom 30 minuter efter avslutad måltid.

Graviditet och amning
Innan behandlingen påbörjas måste du tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Du ska inte ta Capecitabine SUN om du är eller tror att du kan vara gravid.
Effektiva preventivmetoder måste användas av patienter som tar Capecitabine SUN.
Du ska inte amma om du tar Capecitabine SUN.
Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Capecitabine SUN kan göra att du känner dig yr, illamående eller trött. Det är därför möjligt att Capecitabine SUN kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Kör inte bil om du känner dig yr, illamående eller trött efter att ha tagit detta läkemedel.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

Capecitabine SUN innehåller vattenfri laktos
Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Capecitabine SUN

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Kapecitabin ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av anticancerläkemedel.

Capecitabine SUN tabletter ska **sväljas hela med vatten, och inom 30 minuter efter en måltid**.

Din läkare förskriver rätt dos och dosering till dig. Dosen av Capecitabine SUN baseras på din kroppsyta. Den beräknas från din längd och vikt. Normaldosen för vuxna är 1250 mg/m^2 kroppsyta två gånger per dag (morgon och kväll). Två exempel ges här: En person vars kroppsvikt är 64 kg och längd är 1,64 m har en kroppsyta på 1,7 m^2 och bör ta 4 tabletter à 500 mg och 1 tablett à 150 mg två gånger per dag. En person vars kroppsvikt är 80 kg och längd är 1,80 m har en kroppsyta på 2,00 m^2 och bör ta 5 tabletter à 500 mg två gånger per dag.

Capecitabine SUN tabletter tas normalt under 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod (då inga tabletter tas). Denna 21 dagarsperiod är en behandlingscykel.

I kombination med andra läkemedel kan normaldosen för vuxna vara lägre än 1250 mg/m^2 kroppsyta, och du kan behöva ta tabletterna under en annan tidsperiod (t.ex varje dag utan någon viloperiod).

Din läkare kommer att tala om för dig vilken dos du behöver ta, när den ska tas och hur länge du behöver ta den.

Din läkare kan vilja att du tar en kombination av 150 mg och 500 mg tabletter vid varje doseringstillfälle.
- Ta tabletterna så som din läkare ordinerat på **morgonen och kvällen**.
- Ta tabletterna inom **30 minuter efter avslutad måltid** (frukost och middag).
- Det är viktigt att du tar alla läkemedel som förskrivits av din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Capecitabine SUN
Kontakta din läkare så fort som möjligt innan du tar nästa dos.
Du kan få följande biverkningar om du tar mycket mer kapecitabin än du borde: illamående eller kräkningar, diarré, inflammation eller sårbildning i magen eller munnen, smärta eller blödning från tarmarna eller magen, eller benmärgsdepression (minskning av vissa typer av blodceller). Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av dessa symtom.

Om du har glömt att ta Capecitabine SUN
Ta inte den glömda dosen och dubblera inte nästa dos. Fortsätt istället med din förskrivna dosering och tala med din läkare.

Om du slutar att ta Capecitabine SUN
Det finns inga biverkningar som orsakas av att behandlingen med Capecitabine SUN avslutas. Ifall du använder kumarin antikoagulantia (som innehåller t.ex. fenprokoumon), kan det krävas att läkaren justerar din dosering av antikoagulantia när du slutar att ta Capecitabine SUN.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA omedelbart att ta Capecitabine SUN och kontakta din läkare om något av dessa symtom uppkommer:
- ***Diarré:*** om du har en ökning på mer än 4 avföringar varje dag jämfört med ditt normala antal avföringar per dag eller diarré på natten.
- ***Kräkningar:*** om du kräks mer än en gång under ett dygn.
- ***Illamående:*** om du förlorar aptiten och mängden mat som du äter varje dag är mycket mindre än vanligt.
- ***Stomatit:*** om du har smärta, rodnad, svullnad eller sår i din mun och/eller hals.
- ***Hand-fot syndromet:*** om du har smärta, svullnad, rodnad eller stickningar i händerna och/eller på fötterna.
- ***Feber:*** om du har en kroppstemperatur på 38ºC eller mer.
- ***Infektion:*** om du har tecken på infektion orsakad av bakterier eller virus eller andra organismer.
- ***Bröstsmärta:*** om du känner smärta från mitten av bröstkorgen, framförallt om det kommer när du tränar.
- ***Stevens-Johnsons syndrom:*** om du har smärtsamma röda eller violetta hudutslag som sprider sig och blåsor och/eller andra sår som börjar dyka upp i slemhinnan (t ex mun och läppar), särskilt om du innan varit ljuskänslig, haft infektion i luftvägarna (t ex bronkit) och/eller feber.

Om dessa biverkningar upptäcks tidigt kan de avklinga inom 2 till 3 dagar efter att behandlingen avbrutits. Om dessa biverkningar fortsätter kontakta omedelbart din läkare. Din läkare kan uppmana dig att börja behandlingen igen med en lägre dos.

I tillägg till det som nämns ovan, när Capecitabine SUN används ensamt, är mycket vanliga biverkningar, som kan drabba fler än 1 person av 10:
- buksmärta
- hudutslag, torr eller kliande hud
- trötthet
- aptitlöshet (anorexi).

Dessa biverkningar kan bli allvarliga. **Kontakta därför alltid din läkare omedelbart** när du börjar känna en biverkan. Din läkare kan uppmana dig att minska dosen och/eller tillfälligt upphöra med behandlingen. På så sätt minskas risken för att biverkan fortsätter eller förvärras.

Andra biverkningar är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:
- minskat antal vita eller röda blodkroppar (ses i prover),
- uttorkning, viktminskning,
- sömnlöshet (insomnia), depression,
- huvudvärk, sömnighet, yrsel, onormal känsla i huden (domningar eller stickningar), smakförändringar,
- ögonirritation, ökad tårmängd, röda ögon (konjunktivit)
- inflammation i venerna (tromboflebit),
- andnöd, näsblödning, hosta, rinnande näsa,
- munsår eller annan herpesinfektion,
- infektioner i lungorna eller andningsvägarna (t ex lunginflammation eller bronkit),
- blödning från tarmen, förstoppning, smärta i övre delen av buken, matsmältningsproblem, ökade gaser i magen, muntorrhet,
- hudutslag, håravfall (alopeci), hudrodnad, torr hud, klåda, hudmissfärgning, hudavlossning, hudinflammation, nagelpåverkan,
- värk i leder, extremiteter, bröst eller rygg,
- feber, svullnad i extremiteterna, sjukdomskänsla,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- problem med leverfunktionen (ses i blodprover) och ökad mängd bilirubin i blodet (utsöndras av levern).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) inkluderar:
- infektion i blodet, urinvägsinfektion, infektion i huden, infektion i näsan och halsen, svampinfektioner (inklusive infektioner i munnen), influensa, mag-tarmkatarr, tandsjukdom
- knölar under huden (lipom),
- minskat antal blodkroppar inklusive blodplättar, förtunnat blod (ses i prover),
- allergi,
- diabetes, minskad mängd kalium i blodet, undernäring, förhöjda blodfetter,
- förvirringstillstånd, panikattacker, nedstämdhet, minskad libido,
- svårigheter att tala, försämrat minne, förlust av förmåga att koordinera rörelser, balansproblem, svimning, nervskada (neuropati) och känselproblem,
- dimsyn eller dubbelseende,
- yrsel, öronvärk,
- oregelbundna hjärtslag och hjärtklappning (arytmi), värk i bröstet och hjärtattack (infarkt),
- blodproppar i de djupa venerna, högt eller lågt blodtryck, värmevallningar, kalla extremiteter, lila fläckar på huden,
- blodproppar i venerna i lungan (pulmonell embolism), kollapsande lunga, hosta upp blod, astma, andfåddhet vid ansträngning,
- tarmobstruktion, ansamling av vätska i buken, inflammation i tunntarmen, tjocktarmen, magen eller matstrupen, smärta i nedre delen av buken, obehag i buken, halsbränna (uppstötning av mat från magen), blodig avföring,
- gulsot (gulfärgning av hud och ögon),
- sår och blåsor på huden, hudreaktion vid solljus, rodnad i handflatorna, svullnad eller smärta i ansiktet,
- svullna eller stela leder, skelettsmärta, svaghet eller stelhet i musklerna,
- ansamling av vätska i njurarna, kissa oftare på natten, inkontinens, blod i urinen, ökat kreatinin i blodet (tecken på störd funktion i njurarna),
- ovanlig blödning från vaginan,
- svullnad (ödem), frossa och stelhet.

Vissa av dessa biverkningar är mer vanliga när kapecitabin används tillsammans med andra läkemedel för behandling av cancer. Övriga biverkningar som setts i dessa fall är följande:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:
- minskad mängd natrium, magnesium eller kalcium i blodet, ökat blodsocker,
- nervsmärta,
- ringningar eller surrande ljud i öronen (tinnitus), hörselförlust,
- inflammation i venerna,
- hicka, förändrad röst,
- smärta eller förändrad/onormal känsel i munnen, smärta i käken,
- svettning, nattliga svettningar,
- muskelkramper,
- svårighet att urinera, blod eller protein i urinen,
- blåmärken eller reaktion vid injektionsstället (orsakad av läkemedel som samtidigt ges som injektion).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) inkluderar:
- förträngning eller blockering av tårkanalen (lacrimalis ductus stenosis),
- leversvikt,
- inflammation som leder till dysfunktion eller blockering vid utsöndring av galla (kolestatisk hepatit),
- specifika förändringar på elektrokardiogram (QT-förlängning),
- vissa typer av arytmi (inklusive kammarflimmer, torsade de pointes och bradykardi),
- ögoninflammation som orsakar smärta i ögonen och möjligen problem med synen,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- inflammation i huden som ger röda fjällande fläckar på grund av sjukdom utgående från immunsystemet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer) inkluderar:
- svår hudreaktion såsom hudutslag, sår och blåsor som kan inkludera sår i mun, näsa, könsorgan, händer, fötter och ögon (röda och svullna ögon).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Capecitabine SUN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterkartan efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är kapecitabin. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: talk (E553b), vattenfri laktos, kroskarmellosnatrium (E468), hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat (E572).
  - Tablettdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), laktosmonohydrat, makrogol och gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Capecitabine SUN 150 mg är ovala, bikonvexa, ljust persikofärgade, filmdragerade tabletter med inskriptionen "150" på ena sidan och släta på andra sidan.

Varje förpackning innehåller 60 filmdragerade tabletter (6 blisterkartor á 10 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España
Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France
Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia
Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom
Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Capecitabine SUN 500 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Capecitabine SUN är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Capecitabine SUN
3. Hur du tar Capecitabine SUN
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Capecitabine SUN ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. Vad Capecitabine SUN är och vad det används för

Capecitabine SUN tillhör en grupp läkemedel som kallas för "cytostatika", vilka hindrar tillväxten av cancerceller. Capecitabine SUN innehåller kapecitabin, vilken i sig inte är cytostatisk. Först efter att kroppen absorberat kapecitabin omvandlas det till ett aktivt anti-cancer medel (företrädesvis i tumörvävnad).

Capecitabine SUN används för behandling av tjocktarms-, ändtarms-, magsäcks- eller bröstcancer. Capecitabine SUN används också för att förhindra att tjocktarmscancern kommer tillbaka efter det att tumören har opererats bort.

Capecitabine SUN kan användas antingen ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Capecitabine SUN

Ta inte Capecitabine SUN
- om du är allergisk mot kapecitabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Du måste tala om för din läkare om du vet att du är allergisk mot kapecitabin,
- om du tidigare har haft allvarliga reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling (en grupp av anticancerläkemedel såsom fluorouracil),
- om du är gravid eller ammar,
- om du har mycket låga nivåer av vita blodkroppar eller blodplättar i blodet (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni),
- om du har svåra lever- eller njurproblem,
- om du har en känd brist på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) vilket är involverat i metabolismen av uracil och tymin, eller
- om du behandlas med, eller inom de senaste 4 veckorna har behandlats med brivudin, sorivudin eller liknande substanser för behandling av herpes zoster (vattkoppor eller bältros).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Capecitabine SUN, om du
- har lever- eller njursjukdom,
- har eller har haft hjärtproblem (t ex. oregelbundna hjärtslag eller smärtor i bröstet, käken och ryggen som uppkommer vid fysisk ansträngning samt på grund av problem med blodflödet till hjärtat),
- har sjukdomar i hjärnan (t ex cancer som har spridit sig till hjärnan, eller nervskada (neuropati),
- rubbad kalciumbalans (ses med blodprov),
- har diabetes,
- inte kan behålla mat eller vatten i kroppen på grund av kraftigt illamående och kräkningar,
- har diarré,
- har eller får vätskebrist,
- har obalans av joner i blodet (elektrolytobalans, ses med blodprov)
- tidigare haft problem med ögonen, eftersom du kan behöva extra kontroller av ögonen
- har en svår hudreaktion.

DPD-brist: DPD-brist är ett sällsynt medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem såvida du inte får vissa mediciner. Om du har en okänd DPD-brist och tar Capecitabine SUN kan du få svåra former av biverkningarna som listas i avsnitt 4 Eventuella biverkningar. Kontakta genast din läkare om du är orolig över någon av biverkningarna eller om du märker ytterligare biverkningar som inte anges i denna bipacksedel (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar
Capecitabine SUN är inte indicerat till barn och ungdomar. Ge inte Capecitabine SUN till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Capecitabine SUN
Innan behandlingen påbörjas, tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta är mycket viktigt, eftersom intag av mer än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedlen. Du måste vara särskilt försiktig om du tar något av följande:
- läkemedel mot gikt (allopurinol),
- blodförtunnande läkemedel (kumarin, warfarin),
- vissa anti-virala läkemedel (sorivudin och brivudin),
- läkemedel för krampanfall eller darrningar (fenytoin),
- ett läkemedel för att behandla cancer (interferon alfa) eller
- strålbehandling och vissa läkemedel som används för att behandla cancer (folsyra, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- läkemedel som används för att behandla folsyrabrist.

Capecitabine SUN med mat och dryck
Du bör ta Capecitabine SUN inom 30 minuter efter avslutad måltid.

Graviditet och amning
Innan behandlingen påbörjas måste du tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Du ska inte ta Capecitabine SUN om du är eller tror att du kan vara gravid.
Effektiva preventivmetoder måste användas av patienter som tar Capecitabine SUN.
Du ska inte amma om du tar Capecitabine SUN.
Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Capecitabine SUN kan göra att du känner dig yr, illamående eller trött. Det är därför möjligt att Capecitabine SUN kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Kör inte bil om du känner dig yr, illamående eller trött efter att ha tagit detta läkemedel.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

Capecitabine SUN innehåller vattenfri laktos
Detta läkemedel innehåller laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Capecitabine SUN

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Kapecitabin ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av anticancerläkemedel.

Capecitabine SUN tabletter ska **sväljas hela med vatten, och inom 30 minuter efter en måltid**.

Din läkare förskriver rätt dos och dosering till dig. Dosen av Capecitabine SUN baseras på din kroppsyta. Den beräknas från din längd och vikt. Normaldosen för vuxna är 1250 mg/m^2 kroppsyta två gånger per dag (morgon och kväll). Två exempel ges här: En person vars kroppsvikt är 64 kg och längd är 1,64 m har en kroppsyta på 1,7 m^2 och bör ta 4 tabletter à 500 mg och 1 tablett à 150 mg två gånger per dag. En person vars kroppsvikt är 80 kg och längd är 1,80 m har en kroppsyta på 2,00 m^2 och bör ta 5 tabletter à 500 mg två gånger per dag.

Capecitabine SUN tabletter tas normalt under 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod (då inga tabletter tas). Denna 21-dagarsperiod är en behandlingscykel.

I kombination med andra läkemedel kan normaldosen för vuxna vara lägre än 1250 mg/m^2 kroppsyta, och du kan behöva ta tabletterna under en annan tidsperiod (t.ex varje dag utan någon viloperiod).

Din läkare kommer att tala om för dig vilken dos du behöver ta, när den ska tas och hur länge du behöver ta den.

Din läkare kan vilja att du tar en kombination av 150 mg och 500 mg tabletter vid varje doseringstillfälle.
- Ta tabletterna så som din läkare ordinerat på **morgonen och kvällen**.
- Ta tabletterna inom **30 minuter efter avslutad måltid** (frukost och middag).
- Det är viktigt att du tar alla läkemedel som förskrivits av din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Capecitabine SUN
Kontakta din läkare så fort som möjligt innan du tar nästa dos.
Du kan få följande biverkningar om du tar mycket mer kapecitabin än du borde: illamående eller kräkningar, diarré, inflammation eller sårbildning i magen eller munnen, smärta eller blödning från tarmarna eller magen, eller benmärgsdepression (minskning av vissa typer av blodceller). Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av dessa symtom.

Om du har glömt att ta Capecitabine SUN
Ta inte den glömda dosen och dubblera inte nästa dos. Fortsätt istället med din förskrivna dosering och tala med din läkare.

Om du slutar att ta Capecitabine SUN
Det finns inga biverkningar som orsakas av att behandlingen med Capecitabine SUN avslutas. Ifall du använder kumarin antikoagulantia (som innehåller t.ex. fenprokoumon), kan det krävas att läkaren justerar din dosering av antikoagulantia när du slutar att ta Capecitabine SUN.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA omedelbart att ta Capecitabine SUN och kontakta din läkare om något av dessa symtom uppkommer:
- ***Diarré:*** om du har en ökning på mer än 4 avföringar varje dag jämfört med ditt normala antal avföringar per dag eller diarré på natten.
- ***Kräkningar:*** om du kräks mer än en gång under ett dygn.
- ***Illamående:*** om du förlorar aptiten och mängden mat som du äter varje dag är mycket mindre än vanligt.
- ***Stomatit:*** om du har smärta, rodnad, svullnad eller sår i din mun och/eller hals.
- ***Hand-fot syndromet:*** om du har smärta, svullnad, rodnad eller stickningar i händerna och/eller på fötterna.
- ***Feber:*** om du har en kroppstemperatur på 38ºC eller mer.
- ***Infektion:*** om du har tecken på infektion orsakad av bakterier eller virus eller andra organismer.
- ***Bröstsmärta:*** om du känner smärta från mitten av bröstkorgen, framförallt om det kommer när du tränar.
- ***Stevens-Johnsons syndrom:*** om du har smärtsamma röda eller violetta hudutslag som sprider sig och blåsor och/eller andra sår som börjar dyka upp i slemhinnan (t ex mun och läppar), särskilt om du innan varit ljuskänslig, haft infektion i luftvägarna (t ex bronkit) och/eller feber.

Om dessa biverkningar upptäcks tidigt kan de avklinga inom 2 till 3 dagar efter att behandlingen avbrutits. Om dessa biverkningar fortsätter kontakta omedelbart din läkare. Din läkare kan uppmana dig att börja behandlingen igen med en lägre dos.

I tillägg till det som nämns ovan, när Capecitabine SUN används ensamt, är mycket vanliga biverkningar, som kan drabba fler än 1 person av 10:
- buksmärta
- hudutslag, torr eller kliande hud
- trötthet
- aptitlöshet (anorexi).

Dessa biverkningar kan bli allvarliga. **Kontakta därför alltid din läkare omedelbart** när du börjar känna en biverkan. Din läkare kan uppmana dig att minska dosen och/eller tillfälligt upphöra med behandlingen. På så sätt minskas risken för att biverkan fortsätter eller förvärras.

Andra biverkningar är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:
- minskat antal vita eller röda blodkroppar (ses i prover),
- uttorkning, viktminskning,
- sömnlöshet (insomnia), depression,
- huvudvärk, sömnighet, yrsel, onormal känsla i huden (domningar eller stickningar), smakförändringar,
- ögonirritation, ökad tårmängd, röda ögon (konjunktivit)
- inflammation i venerna (tromboflebit),
- andnöd, näsblödning, hosta, rinnande näsa,
- munsår eller annan herpesinfektion,
- infektioner i lungorna eller andningsvägarna (t ex lunginflammation eller bronkit),
- blödning från tarmen, förstoppning, smärta i övre delen av buken, matsmältningsproblem, ökade gaser i magen, muntorrhet,
- hudutslag, håravfall (alopeci), hudrodnad, torr hud, klåda, hudmissfärgning, hudavlossning, hudinflammation, nagelpåverkan,
- värk i leder, extremiteter, bröst eller rygg,
- feber, svullnad i extremiteterna, sjukdomskänsla,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- problem med leverfunktionen (ses i blodprover) och ökad mängd bilirubin i blodet (utsöndras av levern).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) inkluderar:
- infektion i blodet, urinvägsinfektion, infektion i huden, infektion i näsan och halsen, svampinfektioner (inklusive infektioner i munnen), influensa, mag-tarmkatarr, tandsjukdom
- knölar under huden (lipom),
- minskat antal blodkroppar inklusive blodplättar, förtunnat blod (ses i prover),
- allergi,
- diabetes, minskad mängd kalium i blodet, undernäring, förhöjda blodfetter,
- förvirringstillstånd, panikattacker, nedstämdhet, minskad libido,
- svårigheter att tala, försämrat minne, förlust av förmåga att koordinera rörelser, balansproblem, svimning, nervskada (neuropati) och känselproblem,
- dimsyn eller dubbelseende,
- yrsel, öronvärk,
- oregelbundna hjärtslag och hjärtklappning (arytmi), värk i bröstet och hjärtattack (infarkt),
- blodproppar i de djupa venerna, högt eller lågt blodtryck, värmevallningar, kalla extremiteter, lila fläckar på huden,
- blodproppar i venerna i lungan (pulmonell embolism), kollapsande lunga, hosta upp blod, astma, andfåddhet vid ansträngning,
- tarmobstruktion, ansamling av vätska i buken, inflammation i tunntarmen, tjocktarmen, magen eller matstrupen, smärta i nedre delen av buken, obehag i buken, halsbränna (uppstötning av mat från magen), blodig avföring,
- gulsot (gulfärgning av hud och ögon),
- sår och blåsor på huden, hudreaktion vid solljus, rodnad i handflatorna, svullnad eller smärta i ansiktet,
- svullna eller stela leder, skelettsmärta, svaghet eller stelhet i musklerna,
- ansamling av vätska i njurarna, kissa oftare på natten, inkontinens, blod i urinen, ökat kreatinin i blodet (tecken på störd funktion i njurarna),
- ovanlig blödning från vaginan,
- svullnad (ödem), frossa och stelhet.

Vissa av dessa biverkningar är mer vanliga när kapecitabin används tillsammans med andra läkemedel för behandling av cancer. Övriga biverkningar som setts i dessa fall är följande:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:
- minskad mängd natrium, magnesium eller kalcium i blodet, ökat blodsocker,
- nervsmärta,
- ringningar eller surrande ljud i öronen (tinnitus), hörselförlust,
- inflammation i venerna,
- hicka, förändrad röst,
- smärta eller förändrad/onormal känsel i munnen, smärta i käken,
- svettning, nattliga svettningar,
- muskelkramper,
- svårighet att urinera, blod eller protein i urinen,
- blåmärken eller reaktion vid injektionsstället (orsakad av läkemedel som samtidigt ges som injektion).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) inkluderar:
- förträngning eller blockering av tårkanalen (lacrimalis ductus stenosis),
- leversvikt,
- inflammation som leder till dysfunktion eller blockering vid utsöndring av galla (kolestatisk hepatit),
- specifika förändringar på elektrokardiogram (QT-förlängning),
- vissa typer av arytmi (inklusive kammarflimmer, torsade de pointes och bradykardi),
- ögoninflammation som orsakar smärta i ögonen och möjligen problem med synen,

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- inflammation i huden som ger röda fjällande fläckar på grund av sjukdom utgående från immunsystemet.

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer) inkluderar:
- svår hudreaktion såsom hudutslag, sår och blåsor som kan inkludera sår i mun, näsa, könsorgan, händer, fötter och ögon (röda och svullna ögon).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Capecitabine SUN ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterkartan efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är kapecitabin. Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: talk (E553b), vattenfri laktos, kroskarmellosnatrium (E468), hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460), magnesiumstearat (E572).
  - Tablettdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), laktosmonohydrat, makrogol och gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Capecitabine SUN 500 mg är ovala, bikonvexa, ljust persikofärgade, filmdragerade tabletter med inskriptionen "500" på ena sidan och släta på andra sidan.

Varje förpackning innehåller 120 filmdragerade tabletter (12 blisterkartor á 10 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España
Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France
Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia
Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom
Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning