BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg laktos.

Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg kapecitabin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg laktos.

Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

Hjälpämne med känd effekt
Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
Tabletterna är lätt persikofärgade, avlånga, bikonvexa tabletter, 11,4 mm långa och 5,3 mm breda, märkta "150" på ena sidan och släta på motsatta sidan.

Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
Tabletterna är vita till benvita, avlånga, bikonvexa tabletter, 14,6 mm långa och 6,7 mm breda, märkta "300" på ena sidan och släta på motsatta sidan.

Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter
Tabletterna är persikofärgade, avlånga, bikonvexa tabletter, 15,9 mm långa och 8,4 mm breda, märkta "500" på ena sidan och släta på motsatta sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ecansya är indicerat för behandling:

- av adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt 5.1).

- av metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt 5.1).

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

- i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1) för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

- som monoterapi för behandling av 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 dos av Ecansya 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 Ecansya

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, 300 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	300 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	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Tabell 2 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, 300 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	300 mg	500 mg	Dos per administrering (mg)	Dos per administrering (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Dosjustering under behandling

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 %
- 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.

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 Ecansya 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/m² två gånger dagligen.

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av kapecitabin för en pediatrisk population för indikationerna koloncancer, kolorektal cancer, ventrikelcancer och bröstcancer.

Administreringssätt

Ecansya tabletter skall sväljas hela med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid.
Ecansya tabletter ska inte krossas eller delas.

4.3 Kontraindikationer

- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling,
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot fluorouracil,
- Känd total dihydropyrimidindehydrogenasbrist (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),
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt 4.4 och 4.5 om läkemedelsinteraktioner),
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande biverkningar
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 pga. den bakomliggande biverkningen (se avsnitt 4.2).

Hand-fot syndromet
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. Kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (grad 2 eller högre) kan eventuellt leda till förlust av fingeravtryck vilket kan påverka identifieringen av patienten. Om grad 2 eller 3 av hand-fot syndromet uppstår skall administreringen av kapecitabin avbrytas tills denna biverkning 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 Ecansya.

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, 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).

Brivudin
Brivudin får inte administreras samtidigt med kapecitabin. Dödsfall har rapporterats till följd av denna läkemedelsinteraktion. Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter sista dosen med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.5). Vid händelse av oavsiktlig administrering av brivudin hos patienter som behandlas med kapecitabin ska effektiva åtgärder vidtas för att minska toxiciteten av kapecitabin. Omedelbar inläggning på sjukhus rekommenderas. Alla åtgärder ska vidtas för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning.

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 × övre gränsen för normalvärdet eller behandlingsrelaterade transaminasstegringar (ALAT, ASAT) på > 2,5 × övre gränsen för normalvärdet inträffar, ska administreringen av kapecitabin avbrytas. Behandlingen med kapecitabin i monoterapi kan återupptas när bilirubin minskat till ≤ 3,0 × övre gränsen för normalvärdet eller transaminaserna minskat till ≤ 2,5 × 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).

Dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) brist
DPD-aktiviteten är hastighetsbegränsande vid katabolismen av 5-fluorouracil (se avsnitt 5.2). Patienter med DPD-brist har därför en ökad risk för fluoropyrimidinrelaterad toxicitet, vilket innefattar t ex stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet.

Toxicitet associerat med DPD-brist uppkommer vanligtvis under den första behandlingscykeln eller

efter doshöjning.

Total DPD-brist
Total DPD-brist är sällsynt (0,01-0,5 % av kaukasier). Patienter med total DPD-brist löper en hög risk för livshotande eller fatal toxicitet och ska inte behandlas med Ecansya (se avsnitt 4.3).

Partiell DPD-brist
Partiell DPD-brist uppskattas förekomma hos 3-9 % av den kaukasiska populationen. Patienter med partiell DPD-brist löper en högre risk för allvarlig och potentiellt livshotande toxicitet. En sänkt startdos bör övervägas för att begränsa toxiciteten. DPD-brist bör betraktas som en parameter som ska vägas in tillsammans med andra rutinåtgärder för dosreduktion. En sänkning av startdosen kan påverka behandlingens effekt. Vid frånvaro av allvarlig toxicitet kan efterföljande doser ökas under noggrann övervakning.

Test för DPD-brist
Fenotyp- och/eller genotyptest rekommenderas innan behandling med Ecansya inleds, trots att det råder osäkerhet om vilka testmetoder som är optimala före behandlingen. Man bör ta hänsyn till gällande kliniska riktlinjer.
Nedsatt njurfunktion kan medföra förhöjda uracilhalter i blodet vilket innebär risk för felaktig diagnos av DPD-brist hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Genotypkaraktärisering av DPD-brist
Genom att testa för sällsynta mutationer i DPYD-genen kan patienter med DPD-brist identifieras innan behandling inleds.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A (även känd som DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total avsaknad eller minskning av enzymaktivitet hos DPD. Även andra sällsynta varianter kan vara förknippade med en ökad risk för allvarlig eller livshotande toxicitet.

Vissa homozygota och sammansättningar av heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t ex kombinationer av de fyra varianterna med minst en allel av c.1905+1G>A eller c.1679T>G), är kända för att orsaka total eller nästan total avsaknad av enzymaktivitet hos DPD.

Patienter med vissa heterozygotiska DPYD-varianter (innefattande varianter av c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) har en förhöjd risk för allvarlig toxicitet när de behandlas med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygota genotypen c.1905+1G>A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1 % för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1 % för c.1679T>G.

Information om frekvens för dessa fyra DPYD-varianter hos andra populationer än kaukasier är begränsad. För närvarande anses de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) praktiskt taget saknas i populationer av afrikansk (afroamerikansk) eller asiatisk härkomst.

Fenotypkaraktärisering av DPD-brist
Vid fenotypkaraktärisering av DPD-brist rekommenderas mätning av blodnivåer av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma innan behandling.

Förhöjd koncentration av uracil innan behandling är associerat med en ökad risk för toxicitet. Trots att det råder osäkerhet om vilka tröskelvärden för uracil som definierar total och partiell DPD-brist, bör uracilnivåer i blod ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml betraktas som en indikation för partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidintoxicitet. Uracilnivåer i blod ≥ 150 ng/ml bör betraktas som en indikation för total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal

fluoropyrimidintoxicitet. Uracilhalterna i blodet ska tolkas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Test för DPD-brist” ovan).

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

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

Ecansya tabletter ska inte krossas eller delas. Om patient eller vårdgivare exponeras för antingen krossade eller delade tabletter kan biverkningar förekomma (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Interaktioner med andra läkemedel:

Brivudin
En kliniskt signifikant interaktion mellan brivudin och fluoropyrimidiner (t.ex. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) har beskrivits, i vilken brivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte brivudin administreras samtidigt med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter den sista dosen med kapecitabin.

Cytokrom P-450 2C9 substrat
Förutom för warfarin har inga formella interaktionsstudier 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.

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.

Födoämnesinteraktion
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 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 och i 6 månader efter den sista dosen med kapecitabin.

Baserat på genetiska toxicitetsfynd ska manliga patienter med fertila kvinnliga partners använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen med kapecitabin.

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. Inga studier har genomförts för att bedöma kapecitabins inverkan på mjölkproduktionen eller dess närvaro i human bröstmjölk. Hos diande möss återfanns avsevärda mängder av kapecitabin och dess metaboliter i mjölken. Eftersom den möjliga risken för att skada det ammande barnet är okänd, ska amning avbrytas vid behandling med kapecitabin och i 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet
Det finns inga uppgifter om Ecansya och påverkan på fertiliteten. De pivotala studierna med Ecansya 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

Ecansya 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.

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	Angioödem (sällsynt)
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)

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)
Ögon	-	Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation	Försämrad synskärpa, Diplopi	Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av tårkanalen) (sällsynt), Korneal påverkan (sällsynt), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt)
Öron och balansorgan	-	-	Vertigo, Öronvärk	-
Hjärtat	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi/ infarkt, 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	-

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)
Lever och gallvägar	-	Hyperbilirubinemi , Avvikande leverfunktions-värden	Gulsot	Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt)
Hud och subkutam vävnad	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi) **	Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyper-pigmentering, Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbning i pigmenteringen, Nagelförändringar	Blåsor Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitets-reaktioner, Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome)	Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	-	Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi	Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet	-
Njurar och urinvägar	-	-	Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin	-
Reproduktionsor gan och bröstkörtel	-	-	Vaginal blödning	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringss tället	Trötthet, Asteni	Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstsmärta	Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur	-

** Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktionen kan kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) eventuellt leda till förlust av fingeravtryck (se avsnitt 4.4).

<u>*Kapecitabin i kombinationsbehandling:*</u>
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 kliniska 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, överkänslighets-reaktioner, 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	-

Organsystem	Mycket vanlig *Alla grader*	Vanlig *Alla grader*	Sällsynt / Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads-introduktionen)
		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 administrerings-stället	Pyrexi, svaghet, +letargi, temperatur-intolerans	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 behandlings-komplikationer	-	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.

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 %.

Exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter:
Vid fall av exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter har följande biverkningar rapporterats: ögonirritation, svullna ögon, hudutslag, huvudvärk, parestesi, diarré, illamående, irritation i magen och kräkning.

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.

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

Symtom
Manifestationerna av akut överdosering inkluderar illamående, kräkningar, diarré, mukosit, gastrointestinal irritation och blödning samt benmärgsdepression.

Behandling
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, antimetabolit, 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.

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 intravenöst följt av 425 mg/m^2 intravenöst 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	Oxaliplatin	85 mg/m^2 intravenöst 2 tim	Oxaliplatin på dag 1, varannan vecka Leukovorin på dag 1 och 2, varannan vecka

FOLFOX-4 + Bevacizumab	Leukovorin 5-Fluorouracil	200 mg/m^2 intravenöst 2 tim 400 mg/m^2 intravenöst bolus, följt av 600 mg/m^2 intravenöst 22 tim	5-fluorouracil intravenöst bolus/infusion, vardera på dag 1 och 2, varannan vecka
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg intravenöst 30-90 min	Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin Kapecitabin	130 mg/m^2 intravenöst 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 intravenöst 30-90 min	Dag 1, före XELOX, var tredje vecka
5-Fluorouracil:	intravenöst 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 1,0; 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

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 (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***

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.

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 ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Överlevnad			
PPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88; 1,31) 1,03 (0,87; 1,23)
YTTERLIGARE 6 MÅNADERS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (95% KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
PPP ITT	154 143	166 146	1,04 (0,87; 1,24) 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 oxaliplatinbaserade 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).

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 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 oförändrat.

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.

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.

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).

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)*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktos
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos (E-5)
Magnesiumstearat

Tablettdragering
- *Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter*

Hypromellos (6cps)
Talk
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

- *Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter*

Hypromellos (6cps)
Talk
Titandioxid (E 171)

- *Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter*

Hypromellos (6cps)
Talk
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Aluminium/aluminium-blister
Inga förvaringsanvisningar

PVC/PVdC/aluminium-blister
Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium -eller PVC/PVdC/aluminium-blister innehållande 10 filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 30, 60 eller 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rutiner för säker hantering av cytotoxiska läkemedel ska följas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
- *Aluminium/aluminium-blister*

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

- *PVC/PVdC/aluminium-blister*

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

Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
- *Aluminium/aluminium-blister*

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

- *PVC/PVdC/aluminium-blister*

30 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/010
60 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/011
120 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter
- *Aluminium/aluminium-blister*

30 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/013
60 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/014
120 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/aluminium-blister*

30 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/016
60 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/017
120 filmdragerade tabletter: EU/1/12/763/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 april 2012
Datum för förnyat godkännande: 9 december 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

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**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 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 laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral 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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

PVC/PVdC/aluminium-blister
Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aluminium/aluminium-blister
EU/1/12/763/001 30 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/002 60 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/003 120 filmdragerade tabletter

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ecansya 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter

Flerspråkigt blister:
Ecansya 150 mg tabletter

kapecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter

kapecitabin

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg kapecitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral 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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

PVC/PVdC/aluminium-blister
Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aluminium/aluminium-blister
EU/1/12/763/007 30 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/008 60 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/009 120 filmdragerade tabletter

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ecansya 300 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter

Flerspråkigt blister:
Ecansya 300 mg tabletter

kapecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 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 laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral 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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

PVC/PVdC/aluminium-blister
Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aluminium/aluminium-blister
EU/1/12/763/013 30 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/014 60 filmdragerade tabletter
EU/1/12/763/015 120 filmdragerade tabletter

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ecansya 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter

Flerspråkigt blister:
Ecansya 500 mg tabletter

kapecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
Ecansya 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 Ecansya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ecansya
3. Hur du tar Ecansya
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ecansya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ecansya är och vad det används för

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

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

Ecansya kan användas antingen ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ecansya

Ta inte Ecansya:
- 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 eller överkänslig mot detta läkemedel.
- om du tidigare har fått svåra reaktioner av fluoropyrimidin-behandling (en grupp av läkemedel mot cancer så som fluorouracil),
- om du är gravid eller ammar,
- om du har allvarligt låga nivåer av vita blodkroppar eller blodplättar (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni),
- om du har svåra lever- eller njurproblem,
- om du vet att du helt saknar aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) (total DPD-brist),
- om du behandlas med, eller inom de senaste 4 veckorna har behandlats med brivudin för behandling av herpes zoster (vattkoppor eller bältros).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ecansya
- om du vet att enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis saknar aktivitet hos dig
- om enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) delvis eller helt saknar aktivitet hos någon i din familj
- om du har lever- eller njursjukdom
- om du har eller har haft hjärtproblem till exempel oregelbunden hjärtrytm eller smärta i bröstet, käken eller ryggen som orsakats av fysisk ansträngning och på grund av problem med blodflödet till hjärtat
- om du har sjukdomar i hjärnan (till exempel cancer som har spridit sig till hjärnan) eller nervskada (neuropati)
- om du har rubbad kalciumbalans (ses i blodprover)
- om du har diabetes
- om du inte kan behålla mat eller vatten i kroppen på grund av kraftigt illamående och kräkningar
- om du har diarré
- om du är eller blir uttorkad
- om du har en obalans av joner i blodet (obalans av elektrolyter, ses i prover)
- om du tidigare haft problem med ögonen, eftersom du kan behöva extra kontroller av ögonen
- om du har en svår hudreaktion

DPD-brist:
DPD-brist är ett medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem såvida du inte använder vissa läkemedel. Om du har DPD-brist och tar Ecansya har du en ökad risk för allvarliga biverkningar (listade i avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Det rekommenderas att du testas för DPD-brist innan behandlingen påbörjas. Om du saknar aktivitet av enzymet ska du inte ta Ecansya. Om du har en minskad enzymaktivitet (partiell brist) kan din läkare ordinera en lägre dos. Allvarliga och livshotande biverkningar kan fortfarande förekomma även om ditt testresultat för DPD-brist är negativt.

Barn och ungdomar
Ecansya är inte indicerat till barn och ungdomar. Ge inte Ecansya till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Ecansya
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är mycket viktigt, eftersom intag av mer än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedlen.

Du får inte ta brivudin (ett antiviralt läkemedel för behandling mot bältros eller vattkoppor) samtidigt som du behandlas med kapecitabin (inklusive under viloperioden då du inte tar några kapecitabin-tabletter).

Om du har tagit brivudin måste du vänta i minst 4 veckor efter att du slutat med brivudin innan behandling med kapecitabin startar. Se även avsnitt ”Ta inte Ecansya”.

Du måste också vara särskilt försiktig om du tar något av följande:
- läkemedel mot gikt (allopurinol),
- blodförtunnande mediciner (kumarin, warfarin),
- läkemedel för krampanfall eller darrningar (fenytoin),
- interferon alfa,
- strålbehandling och vissa läkemedel som används för att behandla cancer (folinsyra, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- läkemedel som används för att behandla folsyrabrist

Ecansya med mat och dryck
Du bör ta tabletterna inom 30 minuter efter avslutad måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du skall inte ta Ecansya om du är eller tror att du är gravid.

Du skall inte amma när du tar Ecansya och i 2 veckor efter den sista dosen.
Om du är en fertil kvinna ska du använda effektivt preventivmedel under behandling med Ecansya och i ytterligare 6 månader efter den sista dosen.

Om du är en manlig patient och din kvinnliga partner är fertil ska du använda effektivt preventivmedel under behandling med Ecansya och i ytterligare 3 månader efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner
Ecansya kan medföra att du känner dig yr, illamående eller trött efter intag. Det är därför möjligt att Ecansya kan påverka din förmåga att köra bil eller sköta maskiner.

Ecansya innehåller laktos
Om du har informerats av din läkare att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Ecansya

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 läkemedel mot cancer.

Din läkare förskriver rätt dos och dosering till *dig.* Ecansyadosen baseras på din kroppsyta. Den beräknas utifrån 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.

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, 300 mg* och *500 mg* tabletter vid varje doseringstillfälle.
- Ta tabletterna **morgon och kväll** som läkaren har förskrivit.
- Ta tabletterna inom **30 minuter efter avslutad måltid** (frukost och middag) **och svälj dem hela med vatten**. **Krossa eller dela inte tabletterna. Om du inte kan svälja Ecansya-tabletter hela, tala med din vårdgivare.**
- Det är viktigt att du tar alla läkemedel som förskrivits av din läkare.

Ecansya 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).

Om du har tagit för stor mängd av Ecansya
Om du har tagit mer Ecansya än vad du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt innan du tar nästa dos.

Du kan få följande biverkningar om du tar mycket mer kapecitabin än vad du borde: illamående och kräkningar, diarré, inflammation eller sår i tarmen eller munnen, smärta eller blödning från tarmen

eller magen, eller benmärgsdepression (minskning av vissa typer av blodkroppar). Tala genast om för läkare om du upplever något av dessa symtom.

Om du har glömt att ta Ecansya
Ta inte den glömda dosen. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Fortsätt istället med din förskrivna dosering och tala med din läkare.

Om du slutar att ta Ecansya
Det finns inga biverkningar som orsakas av att behandlingen med kapecitabin avslutas. Ifall du använder kumarin-antikoagulantia (innehållande t.ex. fenprokumon), kan det krävas att läkaren justerar din dosering av antikoagulantia när du slutar att ta kapecitabin.

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

4. Eventuella biverkningar

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

SLUTA omedelbart att ta Ecansya och kontakta din läkare om något av dessa symptom 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 38 ºC eller mer.
- ***Infektion:*** Om du har tecken på infektion orsakade 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
- ***DPD-brist:*** om du har en känd DPD-brist löper du en ökad risk för akut och tidig debut av förgiftning och svåra, livshotande eller dödliga biverkningar orsakade av Ecansya (t ex stomatit, slemhinneinflammation, diarré, neutropeni och neurotoxicitet).
- ***Angioödem:*** Sök omedelbart medicinsk vård om du får något av följande symtom – du kan behöva akut medicinsk behandling: svullnad, främst av ansikte, läppar, tunga eller svalg, som gör det svårt att svälja eller andas, klåda och hudutslag. Detta kan vara tecken på angioödem.

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.

Om allvarlig stomatit (sår i din mun och/eller hals), slemhinneinflammation, diarré, neutropeni (ökad risk för infektioner) eller neurotoxicitet uppkommer under den första behandlingscykeln, kan detta bero på DPD-brist (se avsnitt 2 Varningar och försiktighet).

Hudreaktioner på händer och fötter kan leda till förlust av fingeravtryck, vilket kan påverka din identifiering vid fingeravtrycksavläsning.

I tillägg till det som nämns ovan, när Ecansya används ensamt, är mycket vanliga biverkningar, som kan drabba fler än 1 av 10 personer:

- 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 biverkning. Din läkare kan uppmana dig att minska dosen och/eller tillfälligt upphöra med Ecansyabehandlingen. På så sätt minskas risken för att biverkningen 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, matsmältningsbesvär, 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 extremiteter, sjukdomskänsla
- 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:
- Infektioner i blodet, urinvägsinfektion, infektion i huden, infektion i näsan och halsen, svampinfektion (inklusive infektioner i munnen), influensa, mag-tarmkatarr, tandsjukdom
- knölar under huden (liposom)
- minskat antal blodkroppar inklusive blodplättar, förtunnat blodet (ses i blodprover)
- 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 (arytmier), 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
- vätskeansamling i njurarna, ökad urineringsfrekvens under natten, inkontinens, blod i urinen, ökade nivåer av kreatinin i blodet (tecken på njurdysfunktion)
- ovanliga blödningar från slidan

- svullnader (ödem), frossa och stelhet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer) inkluderar:
- angioödem (svullnad främst av ansikte, läppar, tunga eller svalg, klåda och hudutslag)

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
- nervsmärtor
- 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
- 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 eventuella 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 Ecansya ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För aluminium-aluminiumblister:
Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För PVC/PVdC-aluminiumblister:
Förvaras vid högst 30 °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.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kapecitabin. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg, 300 mg eller 500 mg kapecitabin.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:
  Tablettkärna
  Laktos, kroskarmellosnatrium, hypromellos (E-5), mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat.
  Filmdragering
  Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter
  Hypromellos (6cps), titandioxid (E 171), gul järnoxid, röd järnoxid (E 172), talk.
  Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter
  Hypromellos (6cps), titandioxid (E 171), talk.
  Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter
  Hypromellos (6cps), titandioxid (E 171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), talk.
  Se avsnitt 2 ”Ecansya innehåller laktos”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Ecansya 150 mg filmdragerade tabletter är lätt persikofärgade, avlånga, bikonvexa tabletter, 11,4 mm långa och 5,3 mm breda, märkta "150" på ena sidan och släta på motsatta sidan.
Ecansya 300 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, avlånga, bikonvexa tabletter, 14,6 mm långa och 6,7 mm breda, märkta "300" på ena sidan och släta på motsatta sidan.
Ecansya 500 mg filmdragerade tabletter är persikofärgade, avlånga, bikonvexa tabletter, 15,9 mm långa och 8,4 mm breda, märkta "500" på ena sidan och släta på motsatta sidan.

Ecansya finns tillgänglig som blister (aluminium-aluminium eller PVC/PVdC-aluminium) innehållande 30, 60 eller 120 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

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

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

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser
Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kapecitabin är PRAC:s slutsatser följande:

Tillgängliga data från litteraturen visar att nedsatt njurfunktion kan sättas i samband med ökade halter av uracil i blodet, vilket i sin tur kan medföra felaktig diagnos av DPD-brist och påföljande underdosering av kapecitabin. PRAC har därför kommit fram till att produktinformationen för läkemedel som innehåller kapecitabin ska ändras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kapecitabin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kapecitabin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.
CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.