

## 1. HEITI LYFS

Capecitabine medac 150 mg filmuhúðaðar töflur.  
Capecitabine medac 500 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

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

### Hjálparefni með þekkta verkun

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

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

Capecitabine medac 500 mg filmuhúðaðar töflur  
Filmuhúðuðu töflurnar eru ferskjulitaðar, ílangar, tvíkúptar töflur, 15,9 mm að lengd og 8,4 mm að breidd, ígrafnar með '500' á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Capecitabine medac er notað:

- sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga eftir skurðaðgerð á III. stigs (C-stig Dukes) krabbameini í ristli (sjá kafla 5.1).
- sem meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum (sjá kafla 5.1).
- sem upphafsmeðferð á langt gengnu krabbameini í maga ásamt meðferð með platínusamböndum (sjá kafla 5.1).
- með dócetaxeli (sjá kafla 5.1) til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur ekki borið árangur. Fyrri meðferðir ættu að hafa innihaldið antracyklín.

- í eins lyfs meðferð til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum þegar taxón og antracyklín innihaldandi krabbameinslyfjameðferð hefur brugðist eða frekari antracyklín meðferð er ekki ráðlögð.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Capecitabine medac á eingöngu að gefast af sérfræðingum með reynslu af notkun æxlisheimjandi lyfja. Ráðlagt er að fylgjast vel með öllum sjúklingum meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur.

Ef sjúkdómurinn fer versnandi eða óbærilegra eitrunareinkenna verður vart skal hætta meðferðinni. Í töflu 1 má sjá útreikning á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1.250 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammt af Capecitabine medac og í töflu 2 sambærilegan útreikning fyrir 1.000 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammt.

### Skammtar

Ráðlagðir skammtar (sjá kafla 5.1):

#### Eins lyfs meðferð

*Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein*

Ráðlagður upphafsskammtur capecítabíns sem eina lyfið til stuðningsmeðferðar á krabbameini í ristli, til meðferðar á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum eða brjóstakrabbameini sem er staðbundið langt gengið með meinvörpum er 1.250 mg/m<sup>2</sup> gefið tvisvar á dag (kvölds og morguns; samsvarar heildardagsskammti 2.500 mg/m<sup>2</sup>) í 14 daga og síðan skal taka 7 daga hvíld.

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

#### Samsett meðferð

*Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og magakrabbamein*

Þegar um samsetta meðferð er að ræða á að minnka ráðlagðan byrjunarskammt capecítabíns í 800 - 1.000 mg/m<sup>2</sup> þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, eða í 625 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag þegar gefið er samfelt (sjá kafla 5.1). Ráðlagður byrjunarskammtur í samsettri meðferð með írínótekani er 800 mg/m<sup>2</sup> þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld ásamt 200 mg/m<sup>2</sup> af írínótekani á degi 1. Þegar bevacízumab er gefið í samsettri meðferð hefur það engin áhrif á byrjunarskammt capecítabíns. Lyfjaforgjöf til að viðhalda nægilegri vökvun og koma í veg fyrir uppköst samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir císplatín skal hafin áður en gjöf císplatíns hefst hjá sjúklingum sem fá capecítabín og císplatín í samsettri meðferð. Mælt er með lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir oxaliplatín, hjá sjúklingum sem fá capecítabín og oxaliplatín í samsettri meðferð.

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

#### *Brjóstakrabbamein*

Þegar capecítabín er notað með dócetaxeli við meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum er ráðlagður byrjunarskammtur þess 1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, ásamt dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku t.d. dexametasóni samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dócetaxel skal hafin áður en gjöf dócetaxels hefst hjá sjúklingum sem fá capecítabín og dócetaxel gefið í samsettri meðferð.

#### Capecitabine medac skammtaútreikningur

Tafla 1 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1.250 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammt af capecítabíni

	Skammtur 1.250 mg/m <sup>2</sup> (tvisvar á dag)			
	Heill skammtur 1.250 mg/m <sup>2</sup>	Fjöldi 150 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)	Minnkaður skammtur (75 %)	Minnkaður skammtur (50 %)
			950 mg/m <sup>2</sup>	625 mg/m <sup>2</sup>

Líkams- yfirborð (m <sup>2</sup> )	Skammtur 1.250 mg/m <sup>2</sup> (tvisvar á dag)				
	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 - 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tafla 2 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1.000 mg/m<sup>2</sup> byrjunarskammt af capecítabíni.

Líkams- yfirborð (m <sup>2</sup> )	Skammtur 1.000 mg/m <sup>2</sup> (tvisvar á dag)				
	Heill skammtur 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Fjöldi 150 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)		Minnkaður skammtur (75 %)	Minnkaður skammtur (50 %)
				750 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>
	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur

*Almennt*

Við eituráhrifum af capecítabíni skal gefa meðferð við einkennum og/eða breyta skammtinum (gera hlé á meðferðinni eða minnka skammtinn). Þegar skammtur hefur einu sinni verið minnkaður skal ekki auka hann aftur síðar. Varðandi eituráhrif sem lækjirinn sem sér um meðferðina telur ólíklegt að verði alvarleg eða lífshættuleg, t.d. hárlós, breytingar á bragðskyni, breytingar á nöglum, má halda meðferð áfram með sama skammti án þess að minnka hann eða stöðva meðferð. Láta á sjúklinga sem taka capecítabín vita um þörf á að stöðva meðferð tafarlaust ef eituráhrif verða miðlungi mikil eða alvarleg. Ekki skal bæta upp skammta af capecítabíni sem sleppt hefur verið vegna eituráhrifa. Mælt er með eftirfarandi breytingum á skömmtum, vegna eituráhrifa:

Tafla 3 Áform skammtalækkana fyrir capecítabín (3 vikna lota eða samfelld meðferð)

Eituráhrif gráða*	Breytingar á skömmtum í hverri meðferðarlotu	Breyting á skammti við næstu lotu/skammt (% af byrjunarskammti)
• Gráða 1	Óbreyttur skammtur	Óbreyttur skammtur
• Gráða 2		

Eituráhrif gráða*	Breytingar á skömmtum í hverri meðferðarlotu	Breyting á skammti við næstu lotu/skammt (% af byrjunarskammti)
-1. skipti	Stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0 - 1	100 %
-2. skipti		75 %
-3. skipti		50 %
-4. skipti		Hættið meðferð alveg
• Gráða 3		
-1. skipti	Stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0 - 1	75 %
-2. skipti		50 %
-3. skipti		Hættið meðferð alveg
• Gráða 4		
-1. skipti	Hættið meðferð alveg <i>eða</i> Ef læknir telur þörf á áframhaldandi meðferð, á að stöðva meðferð þar til einkennin eru komin niður í gráðu 0 - 1	50 %
-2. skipti	Hættið meðferð alveg	Á ekki við

\*Samkvæmt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (útgáfa 1) eða the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US national Cancer Institute, útgáfa 4.0. Varðandi handa-fótaheilkenni (HFS) og gallrauðadreyra, sjá kafla 4.4.

#### Blóðmynd

Sjúklingar með daufkyrningafjölda  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eða blóðflagnafjölda  $< 100 \times 10^9/l$  í upphafi skulu ekki meðhöndlaðir með capecítabíni. Ef rannsóknarstofumat utan áætlunar í meðferðarlotu sýnir að daufkyrningafjöldi lækkar niður fyrir  $1,0 \times 10^9/l$  eða að blóðflagnafjöldi fer niður fyrir  $75 \times 10^9/l$ , á að stöðva meðferð með capecítabíni.

*Aðlögun skammta vegna eituráhrifa þegar capecítabín er notað í 3 vikna lotum ásamt öðrum lyfjum*  
Aðlögun skammta vegna eituráhrifa þegar capecítabín er notað í 3 vikna lotum ásamt öðrum lyfjum á að gera samkvæmt töflu 3 hér að framan fyrir capecítabín og samkvæmt viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hitt lyfið (hin lyfin).

Ef æskilegt er að fresta meðferð annaðhvort með capecítabíni eða hinu lyfinu (hinum lyfjunum) í upphafi meðferðarlotu, á að fresta allri meðferð þar til skilyrði eru uppfyllt fyrir að hefja aftur meðferð með öllum lyfjunum.

Vegna eituráhrifa á meðan á meðferðarlotu stendur, sem læknirinn sem sér um meðferðina álitur ekki vera tengd capecítabíni, á að halda meðferð með capecítabíni áfram og aðlaga skammtinn af hinu lyfinu samkvæmt viðeigandi upplýsingum um lyfið.

Ef hætta þarf alveg meðferð með hinu lyfinu (lyfjunum) má hefja aftur meðferð með capecítabíni þegar skilyrði fyrir að hefja aftur meðferð með capecítabíni hafa verið uppfyllt.

Þetta á við um allar ábendingar og alla sjúklingahópa.

*Aðlögun skammta vegna eituráhrifa þegar capecítabín er notað samfelld ásamt öðrum lyfjum*  
Aðlögun skammta vegna eituráhrifa þegar capecítabín er notað samfelld ásamt öðrum lyfjum á að gera samkvæmt töflu 3 hér að framan fyrir capecítabín og samkvæmt viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hitt lyfið (hin lyfin).

## Aðlögun skammta fyrir ákveðna sjúklingahópa

### *Skert lifrarstarfsemi*

Þar sem ófullnægjandi upplýsingar um öryggi og virkni liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, eru engar ákveðnar breytingar á skömmtum ráðlagðar. Engar upplýsingar liggja fyrir um skerta lifrarstarfsemi af völdum skorpulifrar eða lifrabólgu.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Alvarlega skert nýrnastarfsemi er frábending fyrir notkun capecítabíns (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín [Cockcroft og Gault] í upphafi). Tíðni aukaverkana af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 - 50 ml/mín) er aukin samanborið við heildarþýðið. Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í upphafi, er ráðlögð skammtalækkun niður í 75 % fyrir byrjunarskammt af 1.250 mg/m<sup>2</sup>. Ekki er ráðlagt að minnka skammta fyrir byrjunarskammt 1.000 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga byrjunarskammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 51 - 80 ml/mín í upphafi). Nákvæmt eftirlit og meðferðarstöðvun er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá aukaverkanir af 2, 3 eða 4 gráðu, meðan á meðferð standur og skammta skal aðlaga samkvæmt ofangreindri töflu 3. Ef reiknuð kreatínín úthreinsun lækkar niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð standur, á að stöðva meðferð með Capecitabine medac. Ráðleggingar um aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi eiga bæði við eins lyfs meðferð og samsetta notkun (sjá einnig kaflann “Aldraðir” aftar).

### *Aldraðir*

Þegar capecítabín er gefið eitt og sér þarf ekki að aðlaga byrjunarskammta. Aukaverkanir af gráðu 3 eða 4 sem stafa af meðferðinni, virtust þó vera algengari hjá sjúklingum  $\geq$  60 ára í samanburði við yngri sjúklinga.

Þegar capecítabín var notað ásamt öðrum lyfjum fundu aldraðir sjúklingar ( $\geq$  65 ára) fyrir fleiri aukaverkunum af 3. og 4. gráðu, að meðtöldum þeim sem leiddu til meðferðarstöðvunar, samanborið við yngri sjúklinga. Ráðlagt er að fylgjast vandlega með sjúklingum  $\geq$  60 ára.

- *Samsett gjöf með dócetaxeli:* Hækkuð tíðni á meðferðartengdum aukaverkunum af gráðu 3 eða 4 og meðferðartengdum alvarlegum aukaverkunum sáust hjá sjúklingum 60 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Ráðlögð er lækkun á byrjunarskammti capecítabíns í 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag) fyrir sjúklinga sem eru 60 ára eða eldri. Verði ekki vart við eituráhrif hjá sjúklingum  $\geq$  60 ára sem fá lækkaðan byrjunarskammt af capecítabíni gefnu með dócetaxeli í samsettri meðferð, má hækka skammtinn af capecítabíni varlega í 1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag.

### *Börn*

Notkun Capecitabine medac á ekki við hjá börnum við ábendingunum krabbameini í ristli, krabbameini í ristli og endaparmi, krabbameini í maga og krabbameini í brjóstum.

### Lyfjagjöf

Capecitabine medac töflur skal gleypa heilar með vatni innan 30 mínútna eftir máltíð. Ekki má mylja eða kljúfa Capecitabine medac töflur.

## **4.3 Frábendingar**

- Saga um alvarleg og óvænt ofnæmisviðbrögð við flúórópýrímídín meðferð,
- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða flúórouracíli,
- Þekktur algjör skortur á díhýdrópýrímídín dehydógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4),
- Meðganga og brjóstagjöf,
- Sjúklingar með alvarlega hvítfrumnafæð (leukopenia), daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð,
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi,
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín),

- Nýleg eða samhliða meðferð með brívúdíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi milliverkanir).
- Ef frábending er fyrir hendi fyrir einhverju lyfjanna í samsettri meðferð á ekki að nota það lyf.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Eituráhrif sem takmarka skammta

Eituráhrif sem takmarka skammta eru niðurgangur, kviðverkir, ógleði, munnbólga og handa-fótaheilkenni (HFS, hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia). Flestar aukaverkanirnar ganga til baka og þarf ekki að hætta meðferð, jafnvel þótt sleppa þurfi nokkrum skömmtum af lyfinu eða minnka þá.

##### Niðurgangur

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá alvarlegan niðurgang og vökva- og elektrólýtatap skal bæta upp ef vessapurrd kemur fram. Nota má hefðbundna meðferð við niðurgangi (t.d. með lóperamíði). Niðurgangur af NCIC CTC gráðu 2 er skilgreindur sem aukning á hægðalosun um 4 til 6 skipti á dag eða hægðalosun á nóttunni, niðurgangur af gráðu 3 er aukning á hægðalosun um 7 til 9 skipti á dag eða missir hægða ásamt frásogstruflunum. Niðurgangur af gráðu 4 er aukning á hægðalosun um  $\geq 10$  skipti á dag eða verulega blóðugur niðurgangur eða þörf fyrir næringu í æð. Minnka á skammta eftir því sem þörf krefur (sjá kafla 4.2).

##### Ofþornun

Koma skal í veg fyrir eða laga ofþornun strax í upphafi. Sjúklingar með lystarleysi, þróttleysi, ógleði, uppköst eða niðurgang geta ofþornað hratt. Ofþornun getur valdið bráðri nýrnabilun, einkum hjá sjúklingum sem fyrir eru með skerta nýrnastarfsemi eða þar sem capecítabín er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru. Bráð nýrnabilun af völdum ofþornunar getur hugsanlega verið banvæn. Ef ofþornun af gráðu 2 (eða meiri) á sér stað skal stöðva capecítabín meðferð strax og leiðrétta ofþornunina. Ekki skal hefja meðferð að nýju fyrr en vökvabúskapur sjúklings hefur verið leiðréttur og náðst hefur stjórn á undirliggjandi ástæðum eða þær leiðréttar. Gera skal aðlaganir á skömmtum sem nauðsynlegar eru vegna aukaverkana, eins og þurfa þykir (sjá kafla 4.2).

##### Handa-fótaheilkenni

Einnig þekkt sem handa-fótahúðviðbrögð eða palmar-plantar erythrodysesthesia eða útlimahörundroði vegna krabbameinslyfjameðferðar. HFS af gráðu 1 einkennast af dofna, tilfinningatruflun/skyntuflun, náladofa, sársaukalausri bólgu eða húðroða á höndum og/eða fótum og/eða óþægindum sem ekki hafa áhrif á dagleg störf sjúklingsins.

HFS af gráðu 2 einkennast af sársaukafullum roða og bólgu á höndum og/eða fótum og/eða óþægindum sem hafa áhrif á dagleg störf sjúklingsins.

HFS af gráðu 3 einkennast af vessandi flögnun, sármyndun, blöðrumyndun og slæmum verkjum í höndum og/eða fótum og/eða verulegum óþægindum sem valda því að sjúklingurinn er ekki fær um að stunda vinnu sína og er ófær um að sinna daglegum störfum. Langvarandi eða alvarlegt HFS (gráða 2 eða verra) getur leitt til þess að fingraför eyðist, sem getur gert erfitt fyrir við að bera kennsl á sjúklinga. Komi til HFS af gráðu 2 eða 3, skal hætta meðferð með capecítabíni þar til einkennin hverfa eða hafa minnkað niður í einkennum af gráðu 1. Eftir HFS af gráðu 3 skal gefa minni skammta af capecítabíni þegar meðferð er hafin á ný. Þegar capecítabín og císplatín eru notuð í samsettri meðferð er ekki mælt með notkun B6-vítamíns (pýrídoxíns) við einkennabundna meðferð eða auka forvarnarmeðferð á HFS vegna skýrslna sem birtar hafa verið um að slíkt geti dregið úr virkni císplatíns. Vísbendingar eru um að dexpantenól hafi fyrirbyggjandi verkun gegn HFS hjá sjúklingum sem fá meðferð með capecítabíni.

##### Eituráhrif á hjarta

Greint hefur verið frá eituráhrifum á hjarta við meðferð með flúórópýríímíðinum, þar á meðal hjartadrep, hjartaöng, hjartsláttartruflanir, hjartalost, skyndidauða og breytingar á hjartalínuriti (að meðtöldum örfáum tilfellum af QT lengingu). Þessar aukaverkanir kunna að vera algengari hjá sjúklingum með fyrri sögu um kransæðasjúkdóma. Greint hefur verið frá hjartsláttartruflunum (að meðtöldum sleglatífi, torsade de pointes og hægum hjartslætti), hjartaöng, hjartadrepi, hjartabilun og hjartavöðvakvilla hjá sjúklingum sem fengu meðferð með capecítabíni. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan hjartasjúkdóm, hjartsláttartruflanir og hjartaöng (sjá kafla 4.8).

### Blóðkalsíumlækkun eða óeðlileg blóðkalsíumhækkun

Greint hefur verið frá blóðkalsíumlækkun og óeðlilegri blóðkalsíumhækkun meðan á meðferð með capecítabíni stendur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með blóðkalsíumlækkun eða óeðlilega blóðkalsíumhækkun sem er til staðar þegar meðferð hefst (sjá kafla 4.8).

### Miðtauga- eða úttaugakerfissjúkdómur

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með miðtauga- eða úttaugakerfissjúkdóm t.d. meinvörp í heila eða taugakvilla (neuropathy) (sjá kafla 4.8).

### Sykursýki eða truflanir á elektrólýtum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sykursýki eða truflanir á elektrólýtum, þar sem meðferð með capecítabíni getur gert ástandið verri.

### Segavörn með kúmarínafleiðu

Í rannsókn á milliverkunum með einum skammti af warfaríni var marktæk aukning á meðal AUC (+57 %) S-warfaríns. Þessar niðurstöður benda til milliverkunar, sennilega vegna bælingar á cýtókróm P450 2C9 ísóensímkerfinu af völdum capecítabíns. Fylgjast ætti gaumgæfilega með blóðstorkusvörum (International Normalised Ratio [INR] eða prótrombín tíma) hjá sjúklingum sem fá samhliða capecítabín og segavarnarmeðferð með kúmarínafleiðu til inntöku og skammtur af segavarnarlyfi stilltur í samræmi við hana (sjá kafla 4.5).

### Brívúdín

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

### Skert lifrarstarfsemi

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

### Skert nýrnastarfsemi

Tíðni 3 eða 4 gráðu aukaverkana hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30 - 50 ml/mín.) eykst samanborið við heildarþýðið (sjá kafla 4.2 og 4.3).

### Díhýdrópýrimídín dehýdrógenasa (DPD) skortur

Virgni DPD stýrir hraðanum á niðurbroti 5-flúoróúrasíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD skort eru því í aukinni hættu á að fá eiturverkanir af völdum flúorópýrimídíns, t.d. munnbólgu, niðurgang, slímhimnubólgu, daufkyrningafæð og eiturverkanir á taugar.

Eiturverkanir tengdar DPD skorti koma venjulega fram meðan á fyrstu meðferðarlotunni stendur eða eftir skammtahækkun.

### Algjör skortur á DPD

Algjör skortur á DPD er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% einstaklinga af hvítum kynstofni). Sjúklingar með algjöran skort á DPD eru í mikilli hættu á að fá lífshættulegar eða banvænar eiturverkanir og þá má ekki meðhöndla með Capecitabine medac (sjá kafla 4.3).

### Skortur á DPD að hluta til

Áætlað er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni sé með DPD skort að hluta til. Sjúklingar með DPD skort að hluta til eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar eiturverkanir. Íhuga skal minni upphafsskammt til að draga úr þessum eiturverkunum. Líta ber á DPD skort sem breytu sem taka þarf tillit til í tengslum við aðrar reglubundnar ráðstafanir til skammtaminnkunar. Minnkun á upphafsskammti getur haft áhrif á verkun meðferðarinnar. Ef engar alvarlegar eiturverkanir koma í ljós má auka næstu skammta undir nákvæmu eftirliti.

### Prófun á DPD skorti

Mælt er með prófun á svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Capecitabine medac er hafin, þrátt fyrir óvissu um bestu prófunaraðferðirnar fyrir meðferð. Taka skal tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

### Arfgerðargreining DPD skorts

Hægt er að bera kennsl á sjúklinga með DPD skort með því að greina sjaldgæfar stökkbreytingar á DPYD geninu fyrir meðferð.

DPYD afbrigðin fjögur, c.1905+1G>A [einnig þekkt sem DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 geta valdið algerum skorti eða skerðingu á virkni DPD ensímsins. Önnur mjög sjaldgæf afbrigði geta einnig tengst aukinni hættu á alvarlegum eða lífshættulegum eiturverkunum.

Vitað er að tiltekna arfhreinar og samsettar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasætinu (t.d. samsetningar úr afbrigðunum fjórum þar sem a.m.k. önnur samsætan er c.1905+1G>A eða c.1679T>G) valda algjörum eða nánast algjörum skorti á virkni DPD ensímsins.

Sjúklingar með tiltekin arfblendin DPYD afbrigði (þar á meðal c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3 afbrigði) eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar eiturverkanir þegar þeir fá meðferð með flúorópýrimídínunum.

Tíðni arfblendnu c.1905+1G>A arfgerðarinnar í DPYD geninu hjá sjúklingum af hvíta kynstofninum er í kringum 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6-6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Upplýsingar um tíðni DPYD afbrigðanna fjögurra hjá öðrum kynstofnum en þeim hvíta eru takmarkaðar. Eins og er, þá er talið að DPYD afbrigðin fjögur (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast óþekkt hjá einstaklingum af afrískum (afrísk-amerískum) eða asískum uppruna.

### Svipgerðargreining DPD skorts

Til að greina svipgerðareinkenni DPD skorts er ráðlegt að mæla gildi innræna DPD hvarfefnisins úrasíl í plasma áður en meðferð er hafin.

Aukin þéttni úrasíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eiturverkunum. Þrátt fyrir óvissu um viðmiðunarmörk úrasíls til skilgreiningar á DPD skorti, að hluta til eða algjörum, skal líta á gildi úrasíls í blóði  $\geq 16$  ng/ml og  $< 150$  ng/ml sem vísbendingu um DPD skort að hluta til með aukinni hættu á eiturverkunum flúorópýrimídína. Líta skal á gildi úrasíls í blóði  $\geq 150$  ng/ml sem vísbendingu um algjöran DPD skort sem tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eiturverkunum af völdum flúorópýrimídína.

### Fylgikvillar í augum

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



### Alvarleg húðviðbrögð

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

### Hjálparefni

Þar sem þetta lyf inniheldur vatnsfrían laktósa sem hjálparefni ættu sjúklingar með sjaldgæfa arfgenga kvilla eins og galaktósaóþol, Lapp laktasa skort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog ekki að taka þetta lyf.

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

Ekki má mylja eða kljúfa Capecitabine medac töflur. Ef sjúklingur eða umönnunaraðili kemst í snertingu við muldar eða klofnar Capecitabine medac töflur geta komið fram aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### Milliverkanir við önnur lyf

#### Brívúdín

Lýst hefur verið klínískt marktækri milliverkun milli brívúdíns og flúorópýrimídína (t.d. capecítabín, 5-flúorórúracíl, tegafur), vegna hömlunar brívúdíns á virkni díhýdrópýrimídín dehydógenasa. Þessi milliverkun, sem leiðir til aukinna eituráhrifa flúorópýrimídína, getur leitt til dauða. Því má ekki gefa brívúdín samhliða capecítabíni (sjá kafla 4.3 og 4.4). A.m.k 4 vikur verða að líða frá lokum meðferðar með brívúdíni þar til meðferð með capecítabíni er hafin. Hefja má meðferð með brívúdíni 24 klukkustundum eftir síðasta skammt af capecítabíni.

#### Hvarfefni fyrir cytókróm P-450 2C9 (CYP2C9)

Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum milli capecítabíns og annarra hvarfefna CYP2C9, nema warfaríns. Gæta á varúðar ef capecítabín er gefið samtímis hvarfefnum fyrir 2C9 (t.d. fenýtóíni). Sjá einnig upplýsingar hér að neðan um milliverkanir við segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður og kafla 4.4.

#### Segavörn með kúmarínafleiðu

Breytingar á storkuprófum og/eða blæðingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu capecítabín samhliða segavarnarlyfjum af kúmaríngerð, s.s. warfarín og fenprókúmon. Þessar milliverkanir sáust allt frá nokkrum dögum upp í allt að nokkrum mánuðum eftir upphaf capecítabín meðferðar og í fáeinum tilvikum allt að einum mánuði eftir að hætt var að taka capecítabín.

Í klínískri milliverkana rannsókn á lyfjahvörfum, eftir stakan 20 mg skammt af warfaríni, jók capecítabín meðferð AUC S-warfaríns um 57 % með 91 % aukningu á INR gildum. Þar sem engin áhrif voru á umbrot R-warfaríns, benda þessar niðurstöður til þess að capecítabín dragi úr myndun ísóensíms 2C9, en hafi engin áhrif á ísóensímín 1A2 og 3A4. Sjúklingar sem nota segavarnarlyf af kúmaríngerð samhliða capecítabíni, eiga að vera undir reglulegu eftirliti, m.t.t. breyttra storkumælistærða (PT eða INR) og aðlaga skal skammt segavarnarlyfsins samkvæmt því.

#### Fenýtóín

Greint hefur verið frá aukinni þéttni fenýtóíns í plasma við samhliða meðferð capecítabíns með fenýtóíni, sem í einu tilviki leiddi til eitrunareinkenna af völdum fenýtóíns. Reglulega skal fylgjast með hvort þéttni fenýtóíns hækki í plasma hjá sjúklingum sem taka fenýtóín samhliða capecítabíni.

#### Fólínsýra/fólísýra

Samsett rannsókn með capecítabíni og fólínsýru gaf til kynna að fólínsýra hefði ekki umtalsverð áhrif á lyfjahvörf capecítabíns og umbrotsefni þess. Hins vegar hefur fólínsýra áhrif á lyfhrif capecítabíns

og getur fólínsýra aukið eituráhrif lyfsins: hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér notað í meðferð með hléum er 3.000 mg/m<sup>2</sup> á dag, en aðeins 2.000 mg/m<sup>2</sup> á dag þegar capecítabín er notað samhliða fólínsýru (30 mg til inntöku tvisvar á dag). Aukin eituráhrif geta skipt máli þegar skipt er úr meðferð með 5-FU/LV í meðferð sem inniheldur capecítabín. Þetta getur einnig skipt máli við uppbótarmeðferð með fólínsýru við fólatskortni, vegna skyldleika milli fólínsýru og fólínsýru.

#### Sýrubindandi lyf

Könnuð voru áhrif sýrubindandi lyfs sem innihélt álhýdroxíð og magnesíumhýdroxíð á lyfjahvörf capecítabíns. Fram kom lítils háttar hækkun á plasmáþétti capecítabíns og einu af umbrotsefninu, 5'-deoxý-5-flúórocýtidín (5'-DFCR), en það mældust engin áhrif á aðalumbrotsefnin þrjú, 5'-deoxý-5-flúóróúridín (5'-DFUR), 5-FU og α-flúóró-β-alanín (FBAL).

#### Allópúrinól

Milliverkanir milli 5-FU og allópúrinóls hafa sést; með mögulegri lækkun á virkni 5-FU. Forðast skal samhliða notkun allópúrinóls með capecítabíni.

#### Interferón alfa

Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni var 2.000 mg/m<sup>2</sup> á dag þegar það er gefið með interferóni alfa-2a (3 millj. a.e./m<sup>2</sup> á dag) samanborið við 3.000 mg/m<sup>2</sup> á dag þegar capecítabín var notað eitt sér.

#### Geislameðferð

Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér þegar notuð er skammtaáætlun með hléum er 3.000 mg/m<sup>2</sup> á dag, en þegar capecítabín er notað ásamt geislameðferð við krabbameini í endaparmi er hámarksskammtur sem þolist af capecítabíni 2.000 mg/m<sup>2</sup> á dag með því að nota annaðhvort samfellda meðferð eða daglega gjöf frá mánudegi til föstudags meðan á 6 vikna geislameðferð stendur.

#### Oxalíplatín

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

#### Bevacízúmab

Ekki komu fram klínískt marktæk áhrif bevacízúmabs á lyfjahvarfabreytur capecítabíns eða umbrotsefna þess þegar oxalíplatín var til staðar.

#### Milliverkanir við fæðu

Í öllum klínískum rannsóknum var sjúklingum bent á að taka capecítabín ekki síðar en 30 mínútum eftir máltíð. Þar sem núverandi upplýsingar um öryggi og virkni lyfsins byggjast á inntöku með fæðu, er ráðlagt að taka capecítabín með máltíð. Gjöf lyfsins með mat dregur úr frásogshraða capecítabíns (sjá kafla 5.2).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast þungun á meðan á meðferð með capecítabíni stendur. Gera skal sjúklingi grein fyrir mögulegri hættu fyrir fósttrið ef þungun verður eftir að meðferð er hafin með capecítabíni. Nota á örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af capecítabíni.

Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á eituráhrifum á erfðaeftni þurfa karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af capecítabíni.

#### Meðganga

Engar rannsóknir hafi verið gerðar á notkun capecítabíns hjá þunguðum konum, þó skal líta svo á að capecítabín geti valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Í rannsóknum á eitrunaráhrifum

á æxlun dýra, olli gjöf capecítabíns fósturvísisdauða og fósturskemmdum. Þessa má vænta þegar um afleiður flúórópýrímídíns er að ræða. Þungun er frábending fyrir notkun capecítabíns.

#### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort capecítabín skilst út í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif capecítabíns á myndun brjóstamjólkur eða hvort það er að finna í brjóstamjólki. Í mjólkandi músum fannst tiltölulega mikið magn af capecítabíni og umbrotsefnum þess í mjólki. Þar sem ekki er vitað hvort lyfið getur verið skaðlegt fyrir börn sem höfð eru á brjósti skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með capecítabíni stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammt af lyfinu.

#### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif capecítabíns á frjósemi. Konur á barneignaraldri og karlar tóku aðeins þátt í lykilrannsóknum á capecítabíni ef þau samþykktu að nota fullnægjandi getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á rannsókninni stóð og í ásættanlegan tíma eftir að henni lauk. Í dýrarannsóknum komu fram áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Capecítabín hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Capecítabín getur valdið svima, þreytu og ógleði.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Heildarmynd af öryggi capecítabíns er byggð á upplýsingum frá yfir 3.000 sjúklingum á eins lyfs meðferð með capecítabíni eða capecítabíni ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Öryggi eins lyfs meðferðar með capecítabíni við brjóstakrabbameini með meinvörpum, við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og sem stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli er sambærilegt. Sjá kafla 5.1 varðandi lýsingu á helstu rannsóknum, að meðtöldum rannsóknargerðum og helstu niðurstöðum um virkni.

Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar og/eða aukaverkanir sem skipta lækisfræðilega miklu máli voru meltingarfærtruflanir (einkum niðurgangur, ógleði, uppköst, kviðverkir og munnbólga), HFS (palmar-plantar erythrodysesthesia), þreyta, þröttleysi, lystarleysi, eituráhrif á hjarta, aukin truflun á starfsemi nýrna hjá þeim sem eru með vanstarfsemi nýrna og segamyndun/segarek.

#### Listi yfir aukaverkanir, sett upp í töflu

Aukaverkanir sem rannsóknarlæknir telur hugsanlega, líklega eða örlítið tengda capecítabíni lyfjagjöf eru taldar upp í töflu 4 fyrir capecítabín sem eins lyfs meðferð og í töflu 5 fyrir capecítabín gefið með mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Eftirfarandi fyrirsagnir eru notaðar til að flokka aukaverkanir eftir tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

#### Capecítabín eins lyfs meðferð

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast capecítabíni sem eins lyfs meðferð og byggjast á öryggisupplýsingum úr samantektargreiningu úr þremur stórum klínískum rannsóknum með yfir 1.900 sjúklingum (rannsóknir M66001, SO14695 og SO14796). Aukaverkanirnar hafa verið færðar í viðeigandi tíðniflokk samkvæmt heildartíðni úr samantektargreiningunni.

Tafla 4 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum á capecítabín eins lyfs meðferð.

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Mjög algengar</b> <i>Allar gráður</i>	<b>Algengar</b> <i>Allar gráður</i>	<b>Sjaldgæfar</b> <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3 - 4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	<b>Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir</b> <b>(reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)</b>
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Herpes veirusýking, Nefkoksbólga, Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Graftarsótt, Þvagfærasýking, Húðbeðsbólga (cellulitis), Kokbólga, Hvítsveppasýking í munni, Inflúensa, Maga- og garnabólga, Sveppasýking, Sýking, Tannígerð	-
<i>Æxli, góðkynja og illkynja</i>	-	-	Fituvefsæxli	-
<i>Blóð og eitlar</i>	-	Daufkyrningafæð, Blóðleysi	Daufkyrningafæð með hita, Blóðfrumnafæð, Kyrningafæð, Blóðflagnafæð, Hvítkornafæð, Rauðalosblóðleysi, Hækkað INR/lengdur prótrombín tími	-
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	-	Ofnæmi	Ofnæmisjúgur (mjög sjaldgæfur)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Lystarleysi	Vessaþurrð, Þyngdartap	Sykursýki, Kalíumskortur í blóði, Lystartruflun, Vannæring, Hækkun á þríglýseríðum í blóði	-
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefnleysi, Þunglyndi	Ringlun, Ofsahræðsla, Depurð, Minnkuð kynhvöt	-
<i>Taugakerfi</i>	-	Höfuðverkur, Svefnhöfgi, Sundl, Náladofi, Bragðskynstruflun	Málstol, Minnisleysi, Óregluhreyfing, Aðsvif, Jafnvægistruflanir, Snertiskynstruflanir, Útlægur taugakvilli	Eitrunarhvítvefsheilakvilli (toxic leukoencephalopathy) (kemur örsjaldan fyrir)

<b>Líffæraflokkur</b>	<b>Mjög algengar</b> <i>Allar gráður</i>	<b>Algengar</b> <i>Allar gráður</i>	<b>Sjaldgæfar</b> <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3 - 4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	<b>Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)</b>
<i>Augu</i>	-	Aukin taramyndun, Tárubólga, Augnering	Minnkuð sjónskerpa, Tvísýni	Þrengsli í tárögungum (mjög sjaldgæf), hornhimnusjúkdómar (mjög sjaldgæfir), glærubólga (mjög sjaldgæf), dílótt glærubólga (mjög sjaldgæf)
<i>Eyru og völundarhús</i>	-	-	Svimi, Eyrnaverkur	-
<i>Hjarta</i>	-	-	Óstöðug öng, Hjartaöng, Blóðþurrð í hjartavöðva, Gáttatif, Hjartsláttaróregla, Hraðsláttur, Gúlshraðsláttur, Hjartsláttarónot	Sleglatif (mjög sjaldgæf), QT lenging (mjög sjaldgæf), Torsade de points (mjög sjaldgæf), hægsláttur (mjög sjaldgæf), æðakrampi (mjög sjaldgæf)
<i>Æðar</i>	-	Segabláæðarbólga	Segamyndun í djúpbláæðum, Háþrýstingur, Depilblæðingar, Lágþrýstingur, Hitasteypur, Útlimakuldi	-
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	-	Mæði, Blóðnasir, Hósti, Nefrennsli	Segarek í lungum, Loftbrjóst, Blóðspýtingur, Astmi, Mæði við áreynslu	-
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur, Uppköst, Ógleði, Munnbólga, Kviðverkir	Blæðing í meltingarvegi, Hægðatregða, Verkir í efri hluta kviðar, Meltingartruflanir, Uppþemba, Munnþurrkur	Þarmastífla, Skinuholsvökvi, Garnabólga, Magabólga, Kyngingartregða, Verkir í neðri hlutakviðar, Vélindabólga, Óþægindi í kviðarholi, Vélindabakflæði, Ristilbólga, Blóð í hægðum	-
<i>Lifur og gall</i>	-	Gallrauðadreyri, Óeðlileg lifrarpróf	Gula	Lifrabílan (mjög sjaldgæf), gallteppulifrabólga (mjög sjaldgæf)

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3 - 4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Húð og undirhúð</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)**	Útbrot, Hárlos, Hörundsroði, Húðþurrkur, Kláði, Dökkir blettir á húð (hyperpigmentation), Dröfnuútbrot (rash macular), Húðflögnun, Húðbólga, Litarútfellingarkvillar (pigmentation disorder), Naglakvillar	Blöðrur, Húðsár, Útbrot, Ofsakláði, Ljósæmisviðbrögð, Hörundsroði í lófa, Bólga í andliti, Purpuri, Ofurnæmi húðar eftir geislameðferð (radiation recall syndrome)	Húðhelluroði (Cutaneous lupus erythematosus) (mjög sjaldgæf), alvarleg húðviðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) (kemur örsjaldan fyrir) (sjá kafla 4.4)
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	-	Verkir í útlimum, Bakverkur, Liðverkir	Liðbólga, Beinverkur, Andlitsverkur, Stirðleiki í stoðkerfi, Vöðvaslappleiki	-
<i>Nýru og þvagfæri</i>	-	-	Vatnsnýra, Þvaglos, Blóð í þvagi, Næturlþvaglát, Hækkað kreatínín í blóði	-
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	-	-	Blæðingar frá leggöngum	-
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta, Þröttleysi	Hiti, Útlímabjúgur, Vanlíðan, Verkur fyrir brjósti	Bjúgur, Kuldahrollur, Inflúensulík veikindi, Hrollur, Hækkaður líkamshiti	-

\*\* Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins getur langvarandi eða alvarlegt handa-fótaheilkenni leitt til þess að fingraför eyðist (sjá kafla 4.4)

#### Capecítabín í samsettri meðferð

Í töflu 5 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun capecítabíns ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum og byggjast á öryggisupplýsingum frá yfir 3.000 sjúklingum. Aukaverkanir eru færðar í videigandi tíðniflokk (mjög algengar eða algengar) samkvæmt hæstu tíðni sem sást í einhverri af stóru klínísku rannsóknunum og er aðeins bætt við ef þær sást til viðbótar við þær sem sást í capecítabín eins lyfs meðferð eða voru flokkaðar með hærri tíðni en í capecítabín eins lyfs meðferð (sjá töflu 4). Sjaldgæfar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecítabín í samsettri meðferð eru í samræmi við aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecítabín í eins lyfs meðferð eða fyrir hitt lyfið í eins lyfs meðferð (í gögnum og/eða viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs).

Sumar af aukaverkunum eru algengar aukaverkanir hins lyfsins í samsettu meðferðinni (t.d. útlægur skyntaugakvilli með dócetaxeli og oxalíplatíni, háþrýstingur með bevacízumabi); samt sem áður er ekki hægt að útiloka versnun á einkennum með capecítabíni.

Tafla 5 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu capecítabín í samsettri meðferð til viðbótar við þær sem sáust í capecítabín eins lyfs meðferð eða voru flokkaðar með hærri tíðni en í capecítabín eins lyfs meðferð

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Ristill ( <i>herpes zoster</i> ), Þvagfærasýking, Hvítveppasýking í munni, Sýking í efri hluta öndunarvegjar, Nefslímubólga, Inflúensa, <sup>+</sup> Sýking, Áblástur	-
<i>Blóð og eitlar</i>	<sup>+</sup> Daufkyrningafæð, <sup>+</sup> Hvítornafæð, <sup>+</sup> Blóðleysi, <sup>+</sup> Hiti með daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð	Beinmergsbæling, <sup>+</sup> Daufkyrningafæð með hita	-
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	Ofnæmi	-
<i>Efnaskipti og næring</i>	Minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun, Blóðnatríumlækkun, Lækkað magnesíum í blóði, Lækkað kalsíum í blóði, Lækkaður blóðsykur	-
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefntruflanir, Kvíði	-
<i>Taugakerfi</i>	Náladofi, Tilfinningarglöp, Útlægur taugakvilli, Útlægur skyntaugakvilli, Bragðtruflun, Höfuðverkur	Taugaskemmdir, Skjálfti, Taugahvot, Ofnæmisviðbrögð, Skert snertiskyn	-
<i>Augu</i>	Aukin tármyndun	Sjóntruflanir, Augnþurrkur, Augnverkur, Skert sjón, Þokusjón	-
<i>Eyru og völundarhús</i>	-	Suð fyrir eyrum, Heyrnarskerðing	-
<i>Hjarta</i>	-	Gáttatitringur, Blóðþurrð í hjarta/hjartadrep	-
<i>Æðar</i>	Fótabjúgur, Háþrýstingur, <sup>+</sup> Blóðreksstífla og segamyndun	Roði, Lágþrýstingur, Lífshættuleg blóðþrýstingshækkun, Hitakóf, Bláæðabólga	-
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	Særindi í hálsi, Skert tilfinning í koki	Híksti, verkur í barkakýli, Raddtruflun	-

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Meltingarfæri</i>	Hægðateppa, Meltingartruflanir	Blæðing í efri hluta meltingarveggar, Munnsár, Magabólga, Óþægindi í kvið, Vélindabakflæði, Verkur í munnholi, Kyngingartregða, Blæðing úr endaparmi, Verkir í neðri hluta kviðar, Tilfinningartruflun í munn, Náladofi í munn, Skert snertiskyn í munn, Óþægindi í kviðarholi	-
<i>Lifur og gall</i>	-	Frávik frá lifrarstarfsemi	-
<i>Húð og undirhúð</i>	Skalli, Naglakvilli	Aukin svitamyndun, Útbrot með roða, Ofsakláði, Nætursviti	-
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	Vöðvaþrautir, Liðverkir, Verkir í útlimum	Kjálkaverkir, Vöðvakippir, Kjálkastjarfi, Vöðvaslappleiki	-
<i>Nýru og þvaggfæri</i>		Blóð í þvagi, Prótein í þvagi, Minnkuð nýrnaúthreinsun kreatíníns, Þvaglátstregða	Bráð nýrnabilun af völdum ofþornunar (mjög sjaldgæf)
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Hiti, Slappleiki, <sup>+</sup> Svefnhöfgi, Hitaóþol	Slímhúðarbólga, Verkir í útlimum, Verkir, Kuldahrollur, Brjóstverkur, Inflúensulík einenni, <sup>+</sup> Hiti, Innrennslistengd viðbrögð, Viðbrögð á stungustað, Verkur á innrennslisstað, Verkur á stungustað	-
<i>Áverkar og eitranir</i>		Mar	-

+Fyrir hvern þessara þátta var mat á tíðni byggt á aukaverkunum af öllum gráðum. Fyrir þætti sem eru merktir “+” var mat á tíðni byggt á 3. - 4. gráðu aukaverkunum. Aukaverkanir eru færðar inn samkvæmt hæstu tíðni sem sást í stóru klínsku rannsóknunum.



## Lýsing á völdum aukaverkunum

### HFS (sjá kafla 4.4)

Fyrir capecítabín skammta 1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag, á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðni HFS af öllum gráðum 53 % til 60 % í klínískum rannsóknum á capecítabín eins lyfs meðferð (innifaldar eru rannsóknir á stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli, meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og meðferð á brjóstakrabbameini) og 63 % tíðni sást í capecítabín /doxetel arminum í meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrir capecítabín skammta 1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðnin 22 % til 30 % af öllum gráðum af HFS í samsettri capecítabín meðferð.

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4.700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabín eins lyfs meðferð eða capecítabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að HFS af öllum gráðum kom fram hjá 2.066 (43 %) sjúklinga eftir miðgildistímann 239 [95 % öryggisbil 201, 288] daga, eftir að lyfjameðferð með capecítabíni hófst. Þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman voru eftirfarandi breytur tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á að þróa með sér HFS: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), minnkandi uppsafnaður capecítabín skammtur (0,1\*kg), aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum, aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum), kvenkyn og gott upphafsástand skv. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kvarða (0 á móti  $\geq$  1).

### Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

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

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4.700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman að eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á fá niðurgang: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum) og kvenkyn. Eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við minni hættu á niðurgangi: aukinn uppsafnaður capecítabín skammtur (0,1\*kg) og aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum.

### Eituráhrif á hjarta (sjá kafla 4.4)

Til viðbótar við þær aukaverkanir sem taldar eru upp í töflum 4 og 5, hafa eftirfarandi aukaverkanir með tíðni undir 0,1 % verið tengdar notkun capecítabíns eins lyfs meðferð byggt á öryggisupplýsingum úr samantektargreiningu á 7 klínískum rannsóknum með 949 sjúklingum (2 fasa III og 5 fasa II klínískar rannsóknir á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og brjóstakrabbamein með meinvörpum): hjartavöðvakvilli, hjartabilun, skyndilegur dauði og aukaslög frá sleglum (ventricular extrasystoles).

### Heilakvilli

Til viðbótar við þær aukaverkanir sem taldar eru upp í töflum 4 og 5 og byggjast á sömu samantektargreiningu öryggisupplýsinga úr 7 klínískum rannsóknum, hefur heilakvilli einnig verið tengdur notkun capecítabín eins lyfs meðferð með tíðni undir 0,1 %.

### Útsetning fyrir muldum eða klofnum capecítabín töflum

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir eftir útsetningu fyrir muldum eða klofnum capecítabín töflum: erting í augum, þroti í augum, útbrot á húð, höfuðverkur, náladofi, niðurgangur, ógleði, erting í maga og uppköst.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir sjúklingar (sjá kafla 4.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga  $\geq$  60 ára að aldri sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í eins lyfs meðferð og greining á sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með samsettri meðferð capecítabíns og dócetaxels sýndi aukningu á tíðni meðferðartengdra aukaverkana af gráðu 3 og 4 og

meðferðartengdra alvarlegra aukaverkana samanborið við sjúklinga < 60 ára aldri. Hjá sjúklingum ≥ 60 ára sem fengu capecítabín ásamt dócetaxeli varð oftast að stöðva meðferð vegna aukaverkana fyrr en hjá sjúklingum < 60 ára.

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4.700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að með auknum aldri (í 10 ára tímabilum) voru tölfræðilega marktæk tengsl milli aukinnar hættu á að fá HFS og niðurgang og minni hættu á daufkyrningafæð.

#### *Kyn*

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4.700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að tölfræðilega marktæk tengsl voru hjá konum á aukinni hættu á HFS og niðurgangi og minni hættu á daufkyrningafæð.

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

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í eins lyfs meðferð (krabbamein í ristli og endaparmi) með skerta nýrnastarfsemi í upphafi sýndi aukningu á tíðni meðferðartengdra aukaverkana af 3 og 4 gráðu samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (36 % sjúklinga án skertrar nýrnastarfsemi n = 268 samanborið við 41 % með vægt skerta nýrnastarfsemi n = 257 og 54 % með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi n = 59) (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi þurfti bæði að minnka lyfjaskammt hraðar (44 %) samanborið við sjúklinga með enga skerðingu (33 %) eða væga skerðingu á nýrnastarfsemi (32 %) og hættu meðferð fyrr (21 % hættu meðferð meðan á fyrstu tveimur meðferðarlotum stóð) miðað við 5 % hjá sjúklingum með enga skerðingu á nýrnastarfsemi og 8 % hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu (sjá nánari upplýsingar hér fyrir neðan).

til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmun**

Aukaverkanir vegna bráðrar ofskömmunar eru meðal annars ógleði, uppköst, niðurgangur, slímbólga, erting og blæðing í meltingarvegi og beinmergsbæling. Meðferð vegna ofskömmunar byggist á viðeigandi læknisfræðilegum aðferðum og stuðningslyfjameðferð með því markmiði að leiðrétta þau klínísku einkenni sem upp koma og koma í veg fyrir mögulega aukakvilla af þeirra völdum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: pýrímidínhliðstæður, æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01BC06

Capecítabín er ekki frumuhemjandi flúórópýrímidín karbamatafleiða til inntöku. Það er forlyf án frumuhemjandi eiginleika, sem umbreyttist í frumuhemjandi lyfið 5-FU. Capecítabín verður virkt í gegnum mörg ensímsskref (sjá kafla 5.2). Ensímið sem tekur þátt í síðustu umbreytingunni í 5-FU er týmídín fosfórýlasi (ThyPase) sem finnst í æxlisvefjum, en einnig í heilbrigðum vef, þó yfirleitt í minna magni. Í ósamgena græðlinga krabbameinslíkönum hjá mönnum sýndi capecítabín samverkandi áhrif gefið með dócetaxeli, sem getur tengst uppskipulagningu ThyPase af völdum dócetaxels.

Gögn benda til þess að umbrot 5-FU eftir anabólískum ferli blokki metýlingu deoxýrídílsýru yfir í tímídílsýru og trufla þannig myndun deoxýríbókjarnsýru (DNA). Innsetning 5-FU kemur einnig í veg fyrir myndun ríbókjarnsýru (RNA) og próteina. Þar sem DNA og RNA eru nauðsynlegar frumuskiptingu og vexti, geta áhrif 5-FU valdið tímíðín skorti sem veldur röskun í vexti og frumudauða. Áhrifin af skorti á DNA og RNA eru mest á þær frumur sem skipta sér hratt og umbreyta 5-FU hratt.

### Krabbamein í ristli og krabbamein í ristli og endaparmi

#### Eins lyfs meðferð með capecítabíni sem stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecítabíns sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (XACT rannsóknin; M66001). Í þessari rannsókn var 1.987 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku og gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur) eða 5-FU og leukóvorín (Mayo Clinic meðferðaráform: 20 mg/m<sup>2</sup> af leukóvoríni í bláæð og síðan 425 mg/m<sup>2</sup> hleðsluskammt í bláæð af 5-FU á 1. til 5. degi á 28 daga fresti í 24 vikur). Capecítabín var a.m.k. jafngilt 5-FU/LV í bláæð hvað varðar lifun án sjúkdóms hjá þýði sem fékk meðferð (áhættuhlutfall 0,92; 95 % öryggisbil 0,80 - 1,06). Í alveg slembuðu þýði sýndu mismunarpróf á capecítabíni á móti 5-FU/LV hvað varðar sjúkdómslausa lifun og heildarlifun áhættuhlutföllin 0,88 (95 % öryggisbil 0,77 - 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95 % öryggisbil 0,74 - 1,01; p = 0,060), fyrir hvora meðferð um sig. Miðgildiseftirfylgni þegar greiningin var gerð var 6,9 ár. Í fyrirfram skipulagðri fjölbreytu Cox greiningu, var sýnt fram á yfirburði capecítabíns samanborið við hleðsluskammt af 5-FU/LV. Eftirfarandi þættir voru fyrirfram ákveðnir fyrir líkanið í tölfræðilegri greiningaráætlun: Aldur, tími frá skurðaðgerð til slembiröðunar, kyn, gildi mótefnavaka krabbameins á fósturstigi (carcinoembryonic antigen, CEA) við grunnlínu, eitlar við grunnlínu og land. Í alveg slembuðu þýðinu var sýnt fram á yfirburði capecítabíns samanborið við 5-FU/LV hvað varðar lifun án sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,849; 95 % öryggisbil 0,739 - 0,976; p = 0,0212), sem og heildarlifun (áhættuhlutfall 0,828; 95 % öryggisbil 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

#### Samsett meðferð sem stuðningsmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecítabíns í samsetningu með oxalíplatíni (XELOX) sem stuðningsmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (NO16968 rannsóknin). Í þessari rannsókn var 944 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku) í samsetningu með oxalíplatíni (130 mg/m<sup>2</sup> í æð á 2 klst. á 1. degi á 3 vikna fresti); 942 sjúklingum var slembiraðað á hleðsluskammt af 5-FU og leukóvoríni. Í frumgreiningu niðurstaðna með tilliti til lifunar án sjúkdóms hjá þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla (ITT population), var sýnt fram á að meðferð með XELOX væri marktækt betri en meðferð með 5-FU/LV (áhættuhlutfall = 0,80; 95 % öryggisbil = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Hlutfall lifunar án sjúkdóms eftir 3 ár var 71 % fyrir XELOX borið saman við 67 % fyrir 5-FU/LV. Greining niðurstaðna fyrir aukaendapunktinn með tilliti til lifunar án endurkomu sjúkdóms styður þessar niðurstöður með áhættuhlutfall = 0,78 (95 % öryggisbil = [0,67; 0,92]; p = 0,0024) fyrir XELOX borið saman við 5-FU/LV. XELOX sýndi tilhneigingu til bættrar heildarlifunar með áhættuhlutfall = 0,87 (95 % öryggisbil = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), sem þýðir 13 % minnkun á dánarlíkum. Hlutfall heildarlifunar eftir 5 ár var 78 % fyrir XELOX borið saman við 74 % fyrir 5-FU/LV. Miðgildiseftirfylgni fyrir greiningu á virkni var 59 mánuðir fyrir heildarlifun og 57 mánuðir fyrir lifun án sjúkdóms. Hlutfall þátttakenda úr þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla sem hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana var hærra í XELOX-hópnum (21 %) en í 5-FU/LV-hópnum (9 %).

#### Eins lyfs meðferð með capecítabíni við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr tveimur eins uppsettum, fjölsetra, slembuðum, samanburðar III. stigs klínískum rannsóknnum (SO14695; SO14796), styðja notkun capecítabíns sem fyrstu lyfjameðferð til meðferðar á krabbameini í endaparmi og ristli sem er með meinvörpum. Í þessum rannsóknnum voru 603 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með einnar viku hléi og gefið sem 3 vikna meðferðarlotur). 604 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU og leukóvoríni (Mayo meðferðaráform: 20 mg/m<sup>2</sup> leukóvorín í æð fylgt eftir með 425 mg/m<sup>2</sup> bólus í

æð af 5-FU á 1. og 5. degi á 28 daga fresti). Heildarmarkmiða svörunarhraðinn sem stefnt var að í slembiröðudu þýði (að mati rannsakanda) var 25,7 % (capecítabín) miðað við 16,7 % (Mayo meðferðaráform);  $p < 0,0002$ . Meðaltalstími að versnun var 140 dagar (capecítabín) miðað við 144 dagar (Mayo meðferðaráform). Meðallifun var 392 dagar (capecítabín) miðað við 391 dagar (Mayo meðferðaráform). Eins og er eru engin tiltæk samanburðargögn til um meðferð með capecítabíni einu sér við krabbameini í ristli og endaparmi miðað við notkun á samsettri meðferð sem fyrstu meðferð.

Samsett meðferð sem upphafsmeðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (NO16966) styðja notkun capecítabíns í samsetningu með oxalíplatíni eða oxalíplatíni og bevacízumabi sem upphafsmeðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum. Rannsóknin var tvískipt: Í fyrri hluta voru 2 hópar, en þar var 634 sjúklingum slembiraðað í tvo mismunandi hópa eftir meðferð, annaðhvort með XELOX eða FOLFOX-4; seinni hluti skiptist í 2 x 2 þætti þar sem 1.401 sjúklingi var slembiraðað í fjóra mismunandi hópa eftir meðferð, með XELOX og lyfleysu, FOLFOX-4 og lyfleysu, XELOX og bevacízumabi og FOLFOX-4 og bevacízumabi. Sjá meðferðaráætlun í töflu 6.

Tafla 6 Meðferðaráætlanir í rannsókn NO16966 (mCRC)

	Meðferð	Upphafsskammtur	Áætlun
FOLFOX-4 eða FOLFOX-4 + bevacízumab	Oxalíplatín	85 mg/m <sup>2</sup> í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi á 2 vikna fresti Leukóvorín á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti 5-Flúoróúracíl í bláæð hleðsluskammtur/innrennsli, hvort á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti
	Leukóvorín	200 mg/m <sup>2</sup> í bláæð á 2 klst.	
	5-Flúoróúracíl	400 mg/m <sup>2</sup> í bláæð hleðsluskammtur, og síðan 600 mg/ m <sup>2</sup> í bláæð á 22 klst.	
	Lyfleysa eða bevacízumab	5 mg/kg í bláæð á 30 - 90 mín.	Á 1. degi á undan FOLFOX-4 á 2 vikna fresti
XELOX eða XELOX+ bevacízumab	Oxalíplatín	130 mg/m <sup>2</sup> í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatín á 1. degi á 3 vikna fresti Capecítabín til inntöku tvisvar á dag í 2 vikur (og síðan 1 viku meðferðarhlé)
	Capecítabín	1.000 mg/m <sup>2</sup> til inntöku tvisvar á dag	
	Lyfleysa eða bevacízumab	7,5 mg/kg í bláæð á 30 - 90 mín.	Á 1. degi á undan XELOX á 3 vikna fresti
5-flúoróúracíl: hleðsluskammtur í bláæð strax á eftir leukóvoríni.			

Sýnt var fram á að hópnum sem fengu XELOX vegnaði ekki verr en þeim sem fengu FOLFOX-4 í heildarsamanburði hvað varðaði lifun án versunar sjúkdóms (PFS) í heild hjá sjúklingahópnum sem var kjörgengur í rannsóknina og hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla (ITT) (sjá töflu 7). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 7). Samanburður á XELOX ásamt bevacízumabi á móti FOLFOX-4 ásamt bevacízumabi var gerður í áður tilgreindri rannsóknargreiningu. Í þessum samanburði undirhópa var XELOX ásamt bevacízumabi sambærilegt við FOLFOX-4 ásamt bevacízumabi hvað varðaði PFS (áhættuhlutfall 1,01; 97,5 % öryggisbil 0,84 - 1,22). Miðgildiseftirfylgnin var 1,5 ár þegar frumgreiningin átti sér stað í hópnum sem áætlað er að meðhöndla; gögn úr greiningunni ásamt eftirfylgni í eitt ár til viðbótar má sjá í töflu 7. Greiningin á PFS á meðan á meðferð stóð studdi hins vegar ekki niðurstöður úr greiningunni á almennri lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun: áhættuhlutfall fyrir XELOX samanborið við FOLFOX-4 var 1,24 með 97,5 % öryggisbil: 1,07 - 1,44. Þótt næmnigreining sýni að munur á skömmtunarskema og tímasetning á æxlismati hafi áhrif á greininguna á lifun án versunar sjúkdóms á meðan á meðferð stendur, hefur ekki fundist fullnægjandi skýring á þessum niðurstöðum.

Tafla 7 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16967

<b>FRUMGREINING</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (SH*: N = 967; ITT**: N = 1.017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (SH*: N = 937; ITT**: N = 1.017)</b>	
<b>Þýði</b>	<b>Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)</b>		<b>HR (Ör.bil 97,5 %)</b>
<b>Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms</b>			
SH	241		1,05 (0,94;
ITT	244	259	1,18)
		259	1,04 (0,93;
			1,16)
<b>Mælistærð: Heildarlifun</b>			
SH	577	549	0,97 (0,84;
ITT	581	553	1,14)
			0,96 (0,83;
			1,12)
<b>EFTIRFYLGNI Í 1 ÁR TIL VIÐBÓTAR</b>			
<b>Þýði</b>	<b>Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)</b>		<b>HR (Ör.bil 97,5 %)</b>
<b>Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms</b>			
SH	242		1,02 (0,92;
ITT	244	259	1,14)
		259	1,01 (0,91;
			1,12)
<b>Mælistærð: Heildarlifun</b>			
SH	600	594	1,00 (0,88;
ITT	602	596	1,13)
			0,99 (0,88;
			1,12)

\*SH=Sjúklingahópur; \*\*ITT=intent-to-treat population (hópur sem áætlað er að meðhöndla)

Í slembiraðaðri III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (CAIRO) voru rannsökuð áhrif af notkun capecítabíns í byrjunarskömmunum 1.000 mg/m<sup>2</sup> í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írínótekani sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 820 sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir annars vegar kaflaskipta meðferð (sequential treatment) (n = 410) eða samsetta meðferð (n = 410). Kaflaskift meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecítabíni (1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 14 daga), írínótekan sem annan valkost meðferðar (350 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) og sem þriðja valkost meðferðar blöndu af capecítabíni (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m<sup>2</sup> á degi 1). Samsett meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecítabíni (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 14 daga) ásamt írínótekani (250 mg/m<sup>2</sup> á degi 1) (XELIRI) og öðrum valkosti meðferðar, capecítabíni (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m<sup>2</sup> á degi 1). Allar meðferðarlotur voru gefnar á 3 vikna fresti. Miðgildis PFS í heild hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla var 5,8 mánuðir (öryggisbil 95 % 5,1 - 6,2 mánuðir) þegar capecítabínvar gefið eitt og sér og 7,8 mánuðir (öryggisbil 95 % 7,0 - 8,3 mánuðir; p = 0,0002) fyrir XELIRI. Meðferðin tengdist þó aukinni tíðni eitúráhrifa á meltingarfæri og dauðkyrningafæðar meðan á fyrstu meðferð með XELIRI stóð (26 % fyrir XELIRI og 11 % fyrir fyrstu meðferð með capecítabíni).

XELIRI-meðferð hefur verið borin saman við 5-FU ásamt írínótekani (FOLFIRI) í þremur slembiröðuðum rannsóknum á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í XELIRI-meðferðinni voru gefin 1.000 mg/m<sup>2</sup> af capecítabíni tvisvar á dag á dögum 1 - 14 í 3 vikna meðferðarlotu, ásamt 250 mg/m<sup>2</sup> af írínótekani á degi 1. Í stærstu rannsókninni (BICC-C) var

sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n = 144), hleðsluskammt af 5-FU (mIFL) (n=145) eða XELIRI (n = 141) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lifunar án versunar sjúkdóms var 7,6 mánuðir fyrir FOLFIRI, 5,9 mánuðir fyrir mIFL (p = 0,004) og 5,8 mánuðir fyrir XELIRI (p = 0,015). Miðgildislengd heildarlifunar var 23,1 mánuðir fyrir FOLFIRI, 17,6 mánuðir fyrir mIFL (p = 0,09) og 18,9 mánuðir fyrir XELIRI (p = 0,27). Eituráhrif á meltingarfæri voru mun meiri hjá sjúklingum sem fengu XELIRI en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI (niðurgangur hjá 48 % þeirra sem fengu XELIRI en 14 % þeirra sem fengu FOLFIRI).

Í EORTC-rannsókninni var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n = 41) eða XELIRI (n = 44) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lifunar án versunar sjúkdóms og heildarlifunar var styttri fyrir XELIRI en FOLFIRI (lifun án versunar sjúkdóms 5,9 borið saman við 9,6 mánuði og heildarlifun 14,8 borið saman við 19,9 mánuði), auk þess sem tilkynnt var um mikla tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu XELIRI regimen (41 % XELIRI, 5.1 % FOLFIRI).

Í rannsókn Skof *et al.* var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI eða XELIRI. Heildarsvörunarhlutfall var 49 % hjá hópnum sem fékk XELIRI og 48 % hjá hópnum sem fékk FOLFIRI (p = 0,76). Við lok meðferðar voru 37 % sjúklinga í hópnum sem fékk XELIRI og 26 % sjúklinga í hópnum sem fékk FOLFIRI án ummerka um sjúkdóminn (p = 0,56). Eituráhrif voru svipuð hjá meðferðarhópnum, að því undanskildu að oftast var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI.

Montagnani *et al* notuðu niðurstöður úr þessum þremur ofantöldu rannsóknum til að framkvæma heildargreiningu á slembiröðuðum rannsóknum þar sem bornar voru saman FOLFIRI og XELIRI meðferðaráætlanir við meðferð krabbameins í ristli og endaparmi með meinvörpum. Marktæk minnkun hættu á versnun sjúkdóms tengdist FOLFIRI (áhættuhlutfall 0,76; 95 % öryggismörk 0,62 - 0,95; p < 0,01), og stafaði sú niðurstaða að hluta til af því að XELIRI meðferðin sem notuð var þóldist illa.

Gögn úr slembiraðaðri klínískri rannsókn (Souglakos *et al.*, 2012), þar sem borin var saman meðferð með FOLFIRI ásamt bevacízumabi og meðferð með XELIRI ásamt bevacízumabi, sýndu engan marktækan mun á lifun án versunar sjúkdóms eða heildarlifun milli meðferðarhópa. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI ásamt bevacízumabi (hópur A, n = 167) eða XELIRI ásamt bevacízumabi (hópur B, n = 166). Í XELIRI-meðferðinni sem hópur B fékk voru gefin 1.000 mg/m<sup>2</sup> af capecítabíni tvisvar á dag í 14 daga + 250 mg/m<sup>2</sup> af írinótekani á degi 1. Miðgildislengd PFS var 10,0 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 8,9 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópinn, p = 0,64, heildarlifun var 25,7 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 27,5 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópinn, p = 0,55, og svörunarhlutfall var 45,5% fyrir FOLFIRI-Bev hópinn en 39,8 % fyrir XELIRI-Bev hópinn, p = 0,32. Hjá sjúklingum sem fengu XELIRI ásamt bevacízumabi var tilkynnt um marktækt hærri tíðni niðurgangs, daufkyrningafæðar með hita og handa-fóta heilkennis en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI ásamt bevacízumabi og olli það marktækt aukinni tíðni seinkunar á meðferð, skammtaminnkunar og stöðvun meðferðar.

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra II. stigs klínískri samanburðarrannsókn (AIO KRK 0604) styðja notkun capecítabíns í byrjunarskömmunum 800 mg/m<sup>2</sup> í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írinótekani og bevacízumabi sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 120 sjúklingum var slembiraðað til að fá breytta XELIRI-meðferð með capecítabíni 800 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld, írinótekani (200 mg/m<sup>2</sup> með 30 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízumabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti), en 127 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með capecítabíni (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld), oxaliplatíni (130 mg/m<sup>2</sup> með 2 klukkustunda innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízumabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti). Eftir eftirfylgni rannsóknarþýðisins að miðgildislengd 26,2 mánuðir var svörun við meðferð eins og sýnt er hér að neðan:

Tafla 8 Helstu niðurstöður um virkni fyrir AIO KRK rannsókn

	<b><i>XELOX + bevacízúmab</i></b> <i>(ITT: N = 127)</i>	<b><i>Breytt XELIRI+ bevacízúmab</i></b> <i>(ITT: N = 120)</i>	<b><i>Áhættuhlutfall</i></b> <b><i>95 % öryggismörk</i></b> <b><i>P gildi</i></b>
<b><i>Lifun án versnunar sjúkdóms eftir 6 mánuði</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>76 %</i></b>	<b><i>84 %</i></b>	<b><i>-</i></b>
<b><i>95 % CI</i></b>	<b><i>69 - 84 %</i></b>	<b><i>77 - 90 %</i></b>	
<b><i>Miðgildislengd lifunar án versnunar sjúkdóms</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>10,4 mánuðir</i></b>	<b><i>12,1 mánuðir</i></b>	<b><i>0,93</i></b>
<b><i>95 % CI</i></b>	<b><i>9,0 - 12,0</i></b>	<b><i>10,8 - 13,2</i></b>	<b><i>0,82 - 1,07</i></b> <b><i>P = 0,30</i></b>
<b><i>Miðgildislengd heildarlifunar</i></b>			
<b><i>ITT</i></b>	<b><i>24,4 mánuðir</i></b>	<b><i>25,5 mánuðir</i></b>	<b><i>0,90</i></b>
<b><i>95 % CI</i></b>	<b><i>19, - 30,7</i></b>	<b><i>21,0 - 31,0</i></b>	<b><i>0,68 - 1,19</i></b> <b><i>P = 0,45</i></b>

*Samsett meðferð sem annar valkostur meðferðar við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum*

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (NO16967) styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxalíplatíni sem annar valkostur meðferðar við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í þessari rannsókn var 627 sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum sem höfðu áður fengið meðferð með írínótekani ásamt flúorópýríímídín meðferðaráætlun sem upphafsmeðferð slembiraðað í meðferð með XELOX eða FOLFOX-4. Sjá töflu 6 varðandi skammtaáætlun XELOX og FOLFOX-4 (án lyfleysu- eða bevacízúmbabviðbótar). Sýnt var fram á að XELOX var ekki síðri en FOLFOX-4 hvað varðar PFS hjá sjúklingahópnum samkvæmt rannsóknaráætlun og hópnum sem áætlað er að meðhöndla (sjá töflu 9). Niðurstöðurnar gefa til kynna að XELOX sé jafngilt FOLFOX-4 hvað varðar heildarlifun (sjá töflu 9). Miðgildiseftirfylgni þegar frumgreiningar voru gerðar í hópnum sem áætlað er að meðhöndla var 2,1 ár; gögn úr greiningum eftir 6 mánaða eftirfylgni til viðbótar eru einnig tekin með í töflu 9.

Tafla 9 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16967

<b>FRUMGREINING</b>			
	<b>XELOX</b> (SRÁ*: N = 251; ITT**: N = 313)	<b>FOLFOX-4</b> (SRÁ*: N = 252; ITT**: N = 314)	
<b>Þýði</b>	<b>Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)</b>		<b>HR</b> (Ör.bil 95 %)
<b>Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms</b>			
	154		1,03 (0,87;
SRÁ	144	168	1,24)
ITT		146	0,97 (0,83;
			1,14)
<b>Mælistærð: Heildarlifun</b>			
	388	401	1,07 (0,88;
SRÁ	363	382	1,31)
ITT			1,03 (0,87;
			1,23)
<b>EFTIRFYLGNI Í 6 MÁNUÐI TIL VIÐBÓTAR</b>			
<b>Þýði</b>	<b>Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)</b>		<b>HR</b> (Ör.bil 95 %)
<b>Mælistærð: Lifun án versunar sjúkdóms</b>			
	154		1,04 (0,87;
SRÁ	143	166	1,24)
ITT		146	0,97 (0,83;
			1,14)
<b>Mælistærð: Heildarlifun</b>			
	393	402	1,05 (0,88;
SRÁ	363	382	1,27)
ITT			1,02 (0,86;
			1,21)

\*SRÁ=Samkvæmt rannsóknaráætlun; \*\*ITT=intent-to-treat population (hópur sem áætlað er að meðhöndla)

#### Langt gengið krabbamein í maga

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecítabíns sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (ML17032). Í þessari rannsókn var 160 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1.000 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur og síðan 7 daga hvíldartímabil) og císplatíni (80 mg/m<sup>2</sup> sem 2 klukkustunda innrennsli á 3 vikna fresti). Samtals 156 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> á dag í sídreppi á 1. til 5. degi á 3 vikna fresti) og císplatíni (80 mg/m<sup>2</sup> sem 2 klukkustunda innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti). Capecítabín ásamt císplatíni var ekki síðra en 5-FU ásamt císplatíni hvað varðar PFS í greiningu skv. meðferð (per-protocol) (áhættuhlutfall 0,81; 95 % öryggisbil 0,63 - 1,04). Miðgildi PFS var 5,6 mánuðir (capecítabín + císplatín) á móti 5,0 mánuðum (5-FU + císplatín). Áhættuhlutfall fyrir tímallengd lifunar (heildarlifunar) var svipað áhættuhlutfalli fyrir PFS (áhættuhlutfall 0,85; 95 % öryggisbil 0,64 - 1,13). Miðgildi tímallengdar lifunar var 10,5 mánuðir (capecítabín + císplatín) á móti 9,3 mánuðum (5-FU + císplatín).

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra, III. stigs rannsókn með samanburði á capecítabíni og 5-FU og samanburði á oxalíplatíni og císplatíni hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecítabíns sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (REAL-2). Í þessari rannsókn var 1.002 sjúklingum slembiraðað eftir 2 x 2 þátta kerfi í einn af eftirfarandi 4 hópum:



- ECF: Epirúbicín (50 mg/m<sup>2</sup> sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m<sup>2</sup> sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- ECX: Epirúbicín (50 mg/m<sup>2</sup> sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m<sup>2</sup> sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecítabín (625 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag samfelld).
- EOF: Epirúbicín (50 mg/m<sup>2</sup> sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m<sup>2</sup> sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- EOX: Epirúbicín (50 mg/m<sup>2</sup> sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m<sup>2</sup> sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecítabín (625 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag samfelld).

Í aðalvirknigreiningum á þýði sem fékk meðferð (per-protocol analysis) var sýnt fram á að capecítabín var ekki síðra en skammtaáætlanir sem byggja á 5-FU (áhættuhlutfall 0,86; 95 % öryggisbil 0,8 - 0,99) og að oxalíplatín var ekki síðra en skammtaáætlanir sem byggja á císplatíni (áhættuhlutfall 0,92; 95 % öryggisbil 0,80 - 1,1) hvað varðar heildarlifun. Miðgildi heildarlifunar var 10,9 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt capecítabín og 9,6 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildi heildarlifunar var 10,0 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt císplatín og 10,4 mánuðir fyrir meðferð sem innihélt oxalíplatín.

Capecítabín hefur einnig verið notað ásamt oxalíplatíni til meðferðar á langt gengnu magakrabbameini. Rannsóknir á capecítabín eins lyfs meðferð gefa til kynna að capecítabínsé virkt gegn langt gengnu magakrabbameini.

#### Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og langt gengið magakrabbamein: Safngreining (meta-analysis)

Safngreining sex klínískra rannsókna (rannsóknir SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) styður það að capecítabín komi í stað 5-FU þegar capecítabín er notað í eins lyfs meðferð eða samsettri meðferð á krabbameini í meltingarfærum. Samantektargreiningin nær yfir 3.097 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt capecítabín og 3.074 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildisheildarlifun var 703 dagar (öryggisbil 95 %: 671; 745) hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt capecítabín og 683 dagar (öryggisbil 95 %: 646; 715) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5-FU. Áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun var 0,94 (öryggisbil: 95 %: 0,89; 1,00, p = 0,0489) sem gefur til kynna að capecítabínmeðferð sé ekki lakari en 5-FU meðferð.

#### Brjóstakrabbamein

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

Gögn úr einni fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn styðja notkun capecítabíns með dócetaxeli til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum eftir að frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, þ.á m. antracyklín, hefur ekki borið árangur. Í þessari rannsókn var 255 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíldartímabili og dócetaxeli 75 mg/m<sup>2</sup> sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). 256 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með dócetaxeli einu sér (100 mg/m<sup>2</sup> sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). Lifun var betri í samsetta capecítabín + dócetaxel meðferðarhópnum (p = 0,0126). Meðaltalslifun var 442 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildar svörunartíðnin í algjörlega slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 41,6 % (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 29,7 % (dócetaxel eitt sér); p = 0,0058. Tími að versnun sjúkdómsins var betri hjá meðferðarhópnum sem var samtímis á capecítabíni + dócetaxeli (p < 0,0001). Meðaltalstími að versnun voru 186 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Eins lyfs meðferð með capecítabíni eftir árangurslausu meðferð með taxönum, krabbameinslyfjameðferð með antracyklíni og þar sem ekki er mælt með antracyklínmeðferð  
Gögn úr tveimur fjölsetra II. stigs klínískum rannsóknum styðja notkun capecítabíns í eins lyfs meðferð hjá sjúklingum eftir að taxön og antracyklín innihaldandi krabbameinslyf hafa ekki borið árangur eða ekki er mælt með frekari antracyklín meðferð. Í þessum rannsóknum voru í heild meðhöndlaðir 236 sjúklingar með capecítabíni (1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíld). Heildar svörunartíðni (að mati rannsakanda) var 20 % (fyrsta rannsókn) og 25 % (önnur rannsókn). Meðaltalstími að versnun var 93 og 98 dagar. Meðaltalslífur var 384 og 373 dagar.

### Allar ábendingar

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4.700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabín eins lyfs meðferð eða capecítabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að sjúklingar á capecítabíni sem fengu HFS höfðu lengri heildarlífur en sjúklingar sem ekki fengu handa-fótaheilkenni: miðgildi heildarlífunar var 1.100 dagar (95 % öryggisbil 1.007; 1.200) á móti 691 degi (95 % öryggisbil 638; 754) með áhættuhlutfall 0,61 (95 % öryggisbil 0,56; 0,66).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á capecítabín hjá öllum undirhópum barna við kirtilkrabbameini í ristli og endaparmi, kirtilkrabbameini í maga og brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf capecítabíns hafa verið metin í skömmtum á bilinu 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/dag. Mælistærðir capecítabíns, 5'-DFCR og 5'-DFUR mældar á 1. og 14. degi voru svipaðar. Flatarmál 5-FU undir blóðþéttiferlinum (AUC) var 30 %-35 % hærra á 14. degi. Skammtalækkun capecítabíns dregur úr 5-FU álagi meira en í hlutfalli við skammt, vegna ólínulegra lyfjahvarfa virkra umbrotsefna.

### Frásög

Eftir inntöku frásogast capecítabín hratt og vel og er síðan að miklu leyti umbrotið í umbrotsefnin 5'-DFCR og 5'-DFUR. Sé capecítabín gefið með mat, dregur það úr frásogshraðanum, en áhrifin á AUC 5'-DFUR eru óveruleg og einnig áhrifin á AUC umbrotsefnis þess, 5-FU. Eftir inntöku á einum 1.250 mg/m<sup>2</sup> skammti með fæðu, var hámarks plasmáþéttni á 14. degi (C<sub>max</sub> í míkróg/ml) fyrir capecítabín, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46, hvert fyrir sig. Tíminn sem leið þar til hámarks plasmáþéttni var náð (T<sub>max</sub> í klst.) var 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> gildin í míkróg•klst./ml voru 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

### Dreifing

*In vitro* rannsóknir á plasma úr mönnum hafa sýnt að capecítabín, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU eru próteinbundin í 54 %, 10 %, 62 % og 10 % tilvika hvert fyrir sig, aðallega albúmíni.

### Umbrot

Fyrst er capecítabín umbrotið af lifrars karboxýlesterasa í 5'-DFCR, sem er síðan breytt í 5'-DFUR af cýtidín deamínasa, aðallega staðsett í lifur og æxlisvef. Frekari ensímvirkjun á 5'-DFUR á sér síðan stað af ThyPase. Ensímín sem taka þátt í ensímvirkjunni eru aðallega staðsett í æxlisvef en einnig í eðlilegum vef, oftast þó í minna magni. Á eftir þessu fylgir ensím umbrot capecítabíns í 5-FU sem leiðir til hærri styrks innan æxlisvefs. Þegar um er að ræða æxli í þörmum og endaparmi sést 5-FU aðallega staðbundið í æxlisstoðfrumum. Eftir inntöku á capecítabíni hjá sjúklingum með krabbamein í þörmum og endaparmi, er hlutfalls þéttni 5-FU í æxlinu miðað við nærliggjandi vef 3,2 (bil frá 0,9 til 8,0). Hlutfall þéttni 5-FU í æxli miðað við plasma var 21,4 (bil frá 3,9 til 59,9, n = 8) hinsvegar var hlutfallið í heilbrigðum vef miðað við plasma 8,9 (bil frá 3,0 til 25,8, n = 8). Virkni ThyPase var mæld og var 4 sinnum hærri í frumkrabbameinsæxlum í þörmum og endaparmi en í aðliggjandi vef.

Samkvæmt ónæmisvefjafræðilegum rannsóknum fannst ThyPase aðallega staðbundið í æxlisstoðfrumum.

5-FU er enn frekar umbrotið fyrir tilstilli ensímsins DPD í díhýdró-5-flúórúracíl (FUH<sub>2</sub>) sem hefur mun minni eiturvirkni. Díhýdrópýrímídínasi klýfur pýrímídínhringinn svo til verður 5-flúóró-úreidóprópiónsýra (FUPA). Að endingu klýfur beta-úreidó-própiónasi FUPA í FBAL sem hreinsast út í þvagi. Virkni DPD er það sem takmarkar hraðann. Skortur á DPD getur leitt til aukinna eituráhrifa af völdum capecítabíns (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### Brotthvarf

Brotthvarfshelmingunartími ( $t_{1/2}$  í klst.) capecítabíns, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 og 3,23, hver fyrir sig. Capecítabín og umbrotsefni þess skiljast aðallega út í þvagi; 95,5 % af gefnum capecítabín skammti finnst í þvagi. Útskilnaður í saur er lítill (2,6 %). Aðalumbrotsefnið sem skilst út í þvagi er FBAL sem er um 57 % af gefnum skammti. U.þ.b. 3 % af gefnum skammti skilst óbreyttur út í þvagi.

#### Samsett meðferð

1. stigs rannsóknir sem mátu áhrif capecítabíns á lyfjahvörf annaðhvort dócetaxels eða paclitaxels og öfugt sýndu engin áhrif af capecítabíni á lyfjahvörf dócetaxels eða paclitaxels ( $C_{max}$  og AUC) og engin áhrif af dócetaxeli eða paclitaxeli á lyfjahvörf 5'-DFUR.

#### Lyfjahvörf hjá ákveðnum sjúklingahópum

Greining á lyfjahvörfum þýðis var framkvæmd eftir capecítabín meðferð á 505 sjúklingum með krabbamein í þörmum og endaparmi við skammta 1.250 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á dag. Kynferði, meinvörp í lifur eða ekki, Karnofsky Performance Status, heildar bílírúbín, albúmín í sermi, aspartat amínótransferasi (ASAT) og alanín amínótransferasi (ALAT) hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur

Samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum krabbameinssjúklinga sem voru með væga eða miðlungi mikið skerta lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur, var aðgengi capecítabíns og útsetning fyrir 5-FU aukin miðað við sjúklinga með enga skerðingu á lifrarstarfsemi. Engin gögn eru til um lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá krabbameinssjúklingum með væga eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi gáfu ekki til kynna áhrif kreatínín úthreinsunar á lyfjahvörf óbreytts lyfs og 5-FU. Kreatínín úthreinsun hafði áhrif á almenna útsetningu fyrir 5'-DFUR (35 % aukning á flatarmáli undir blóðþéttiferli þegar kreatínín úthreinsun lækkaði um 50 %) og fyrir FBAL (114 % hækkun á flatarmáli undir blóðþéttiferli þegar kreatínín úthreinsun lækkaði um 50 %). FBAL er umbrotsefni án áhrifa á frumuskiptingu.

#### Aldraðir

Aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR og 5-FU, byggt á lyfjahvarfa greiningu þar sem þýðið innihélt sjúklinga á breiðu aldursbili (27 til 86 ára) og innihélt 234 (46 %) sjúklinga 65 ára og eldri. Flatarmál FBAL undir blóðþéttiferlinum jókst með aldri (20 % aukning á aldri olli 15 % aukningu á flatarmáli FBAL undir blóðþéttiferlinum). Þessi aukning er líklega vegna breytingar á nýrnastarfsemi.

#### Þjóðfræðilegir þættir

Eftir gjöf 825 mg/m<sup>2</sup> af capecítabíni til inntöku tvisvar á dag í 14 daga voru japanskir sjúklingar (n = 18) með um 36 % lægra  $C_{max}$  og 24 % lægra flatarmál undir blóðþéttiferli hvað varðar capecítabín en hvítir sjúklingar (n = 22). Hjá japönskum sjúklingum var  $C_{max}$  einnig um 25 % lægra og flatarmál undir blóðþéttiferli 34 % lægra hvað varðar FBAL en hjá hvítum sjúklingum. Klínískt gildi þessa mismunar er óþekkt. Ekki var um neinn marktækan mismun að ræða varðandi önnur umbrotsefni (5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta í cynomolgus öpum og músum, olli dagleg gjöf capecítabíns um munn dæmigerðum flúórópýrímídín eituráhrifum á meltingarfæri, eítíl- og blóðmyndandi kerfi. Þessi eituráhrif voru afturkræf. Eituráhrif á húð sáust við notkun capecítabíns og einkenndust af hrörnandi/dvínandi breytingum. Capecítabín hafði engin eituráhrif á lifur og miðtaugakerfið. Eituráhrif á hjarta- og æðakerfið (t.d. lenging á PR- og QT-bili) sást hjá cynomolgus öpum eftir gjöf í bláæð (100 mg/kg) en ekki eftir endurtekna inntöku (1.379 mg/m<sup>2</sup>/dag).

Tilhneiging capecítabíns til krabbameinsmyndunar sást ekki eftir tveggja ára rannsókn á músum.

Meðan á hefðbundnum rannsóknum á frjósemi stóð sást skerðing á frjósemi hjá kvenmúsum sem fengu capecítabín, en þessi áhrif gengu til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt. Í 13 vikna rannsókn komu auk þess fram rýrnunar- og hrörnunaráhrif á kynfærum karlmúsa; áhrifin gengu þó til baka eftir að gjöf lyfsins var hætt (sjá kafla 4.6).

Í rannsóknum á eitrunaráhrifum og vansköpunaráhrifum á músafóstur, kom fram að fósturlát og vanskapanir jukust skammtaháð. Fósturlát og fósturvísa dauði komu fram hjá öpum við háa skammta en ekkert benti til vansköpunaráhrifa.

Capecítabín olli ekki stökkbreytingum *in vitro* á bakteríum (Ames próf), né á frumum spendýra (stökkbreytingapróf á kínverskum hömstrum V79/HPRT). Þó var capecítabín klastógenískt í eítílfrumum úr mönnum (*in vitro*), eins og á við um aðrar núkleósíð hliðstæður, (þ.e.a.s. 5-FU), og örkjarnapróf á beinmergi músa höfðu tilhneingingu til þess að vera jákvæð (*in vivo*).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Vatnsfrír laktósi

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Kroskarmellósi natríum (E 468)

Hyprómellósi (E 464)

Magnesíumsterat (E 572)

#### Töfluhúð

#### Capecitabine medac 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hyprómellósi (E 464)

Talkúm

Títaníumtvíoxíð (E 171)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

#### Capecitabine medac 500 mg filmuhúðaðar töflur

Hyprómellósi (E 464)

Talkúm

Títaníumtvíoxíð (E 171)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

Ál/álþynnupakkningar

3 ár

PVC/PVdC/álþynnupakkningar

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ál/Álþynnupakkningar

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

PVC/PVdC/Álþynnupakkningar

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál/Álþynnupakkningar eða PVC/PVdC/álþynnupakkningar.

Pakkningastærðir: 28, 30, 56, 60, 84, 112 eða 120 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Fylgja á fyrirmælum varðandi örugga meðhöndlun frumuskemmandi efna.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/12/802/001-014

EU/1/12/802/029-042

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júní 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

08/2021

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

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