

1. LEGEMIDLETS NAVN

Capecitabine medac 150 mg filmdrasjerte tabletter
Capecitabine medac 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Capecitabine medac 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg capecitabin.

Capecitabine medac 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg capecitabin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Capecitabine medac 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg laktose, vannfri.

Capecitabine medac 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Capecitabine medac 150 mg filmdrasjerte tabletter
De filmdrasjerte tablettene er lyst ferskenfargede, avlange, bikonvekse tabletter som er 11,4 mm lange og 5,3 mm brede, merket med "150" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Capecitabine medac er indisert:

- som adjuvant behandling etter kirurgi hos pasienter med stadium III (Duke's stadium C) kolonkreft (se pkt. 5.1).
- som behandling ved metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).
- som førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikkelkreft i kombinasjon med et platinum-basert regime (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med docetaxel (se pkt. 5.1) til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoxisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyclin.

- som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Capecitabine medac skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Nøyte overvåking under den første behandlingssyklusen anbefales for alle pasienter.

Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke-tolererbare bivirkninger observeres. Beregning av standard dose og redusert dose i hht kroppsoverflate for startdoser av Capecitabine medac på 1 250 mg/m² og 1 000 mg/m² er angitt i tabell 1 og 2.

Dosering

Anbefalt dosering (se pkt. 5.1):

Monoterapi

Kolon, kolorektal og brystkreft

Som monoterapi er anbefalt startdose for kapecitabin ved adjuvant behandling av kolonkreft, ved behandling av metastaserende kolorektalkreft, eller ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft 1 250 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2 500 mg/m²) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Adjuvant behandling for pasienter med type III kolonkreft er anbefalt i totalt 6 måneder.

Kombinasjonsterapi

Kolon-, kolorektal- og ventrikkeltkreft

Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800 - 1 000 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m² to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Inklusjon av bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin. Pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon bør premedisineres i samsvar med preparatomtalen for cisplatin for å opprettholde adekvat hydrering og for anti-emeese, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oksaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oksaliplatin. Adjuvant behandling hos pasienter med kolonkreft stadie III anbefales i 6 måneder.

Brystkreft

I kombinasjon med docetaxel er anbefalt startdose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1 250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaxel gitt i dosen 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke. Pasienter som får kapecitabin pluss docetaxel i kombinasjon bør premedisineres med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaxel, før docetaxel administreres.

Capecitabine medac doseberegninger

Tabell 1 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1 250 mg/m².

	Dosenivå 1 250 mg/m ² (to ganger daglig)				
	Full dose	Antall 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr administrasjon (hver administrasjon skal gis morgen og kveld)		Redusert dose 75 %	Redusert dose 50 %
	1 250 mg/m ²			950 mg/m ²	625 mg/m ²
Kroppens overflateareal	Dose pr administrasjon	150 mg	500 mg	Dose pr administrasjon	Dose pr administrasjon

Dosenivå 1 250 mg/m ² (to ganger daglig)					
(m ²)	(mg)			(mg)	(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

Tabell 2 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1 000 mg/m².

Dosenivå 1 000 mg/m ² (to ganger daglig)					
Kroppens overflateareal (m ²)	Full dose	Antall 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr administrasjon (hver administrasjon skal gis morgen og kveld)		Redusert dose 75 %	Redusert dose 50 %
	1 000 mg/m ²	150 mg	500 mg	750 mg/m ²	500 mg/m ²
	Dose pr administrasjon (mg)			Dose pr administrasjon (mg)	Dose pr administrasjon (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

Dosejusteringer under behandlingen

Generelt

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

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

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

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

Hematologi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Kapecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min [Cockcroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 - 50 ml/min) er økt i forhold til den totale populasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75 % av en startdose på 1 250 mg/m². Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1 000 mg/m². Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51 - 80 ml/min før behandlingen) er det ikke nødvendig med en justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2, 3 eller 4 bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående tabell 3. Hvis beregnet kreatinin clearance synker under behandlingen til en verdi under 30 ml/min, skal Capecitabine medac seponeres. Disse anbefalte dosejusteringene ved nedsatt nyrefunksjon gjelder både monoterapi og kombinasjonsterapi (se også pkt "Eldre" under).

Eldre

Ved kapecitabin som monoterapi er justering av startdosen ikke nødvendig. Imidlertid var grad 3 og 4 behandlingsrelaterte bivirkninger mer frekvente hos pasienter ≥ 60 år sammenlignet med yngre pasienter.

Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (> 65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenlignet med unge pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥ 60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaxel:* det er observert økt forekomst av grad 3 eller 4 behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos pasienter på 60 år og over (se pkt 5.1). Det anbefales at startdosen med kapecitabin reduseres til 75 % (950 mg/m² 2 ganger daglig) hos pasienter på 60 år og eldre. Hvis ingen bivirkninger observeres hos pasienter ≥ 60 år som behandles med en redusert kapecitabin startdose i kombinasjon med docetaxel, kan kapecitabin-dosen forsiktig økes til 1 250 mg/m² 2 ganger daglig.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Capecitabine medac i den pediatrike populasjonen ved indikasjonene kolon-, kolorektal-, ventrikel- og brystkreft.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet, fluorouracil eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent, total dihydroypyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel (se pkt. 4.4).

- Graviditet og amming.
- Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min).
- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaksjon med andre legemidler).
- Hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av legemidlene i kombinasjonsregimet, skal ikke det legemidlet benyttes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisitet

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

Diaré

Pasienter med alvorlig diare bør følges nøye og gis væske- og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Standard behandling for diaré (f.eks. loperamide) kan benyttes. NCIC CTC grad 2 diaré er definert som en økning på 4 - 6 avføringer/dag eller nattlig avføring, grad 3 diaré som en økning på 7 - 9 avføringer/dag eller inkontinens og malabsorpsjon. Grad 4 diaré er en økning på ≥ 10 avføringer/dag eller voldsom blodig diaré eller behov for parenteral støtteterapi. Dosereduksjon skal anvendes om nødvendig (se pkt. 4.2).

Dehydrering

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

Hånd-fot syndrom

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

Grad 2 HFS er smertefull erytem og hevelse i hender og/eller føtter og/eller ubehag som påvirker pasientens daglige aktiviteter.

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

Kardiotoksitet

Kardiotoksitet har blitt assosiert med fluoropyrimidin terapi, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, kardiogent sjokk, plutselig død og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller av QT forlengelse). Disse bivirkningene kan være mer vanlig hos pasienter med tidligere

historie av kardiovaskulær sykdom. Hjerterytmier (inkludert ventrikkelflimmer, “torsade de pointes” og bradykardi), angina pectoris, hjerteinfarkt, hjertesvikt og kardiomyopati har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kapecitabin. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med signifikant hjertesykdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hypo- eller hyperkalsemi

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

Sykdom i det sentrale og perifere nervesystem

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

Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser

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

Kumarinderiverte antikoagulantia

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

Brivudin

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

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av mangelen på sikkerhet og effekt data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon overvåkes nøye under behandling med kapecitabin. Dette er uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser. Administrering av kapecitabin skal umiddelbart avbrytes hvis behandlingsrelaterte forhøyelser av bilirubin på $> 3,0$ x øvre referanseverdi eller behandlingsrelaterte forhøyelser av transaminaser (ALAT, ASAT) på $> 2,5$ x øvre referanseverdi oppstår. Behandling med kapecitabin som monoterapi kan gjenopptas når bilirubin synker til $\leq 3,0$ x øvre referanseverdi eller hepatisk aminotransferase synker til $\leq 2,5$ x øvre referanseverdi.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) mangel

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

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

Total DPD-mangel

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

Delvis DPD-mangel

Det er estimert at 3-9 % av den hvite befolkningen har delvis DPD-mangel. Pasienter med delvis DPD-mangel har økt risiko for alvorlig og potensielt livstruende toksisitet. Redusert startdose bør vurderes for å begrense toksisiteten. DPD-mangel er en parameter som bør vurderes sammen med andre rutinemessige tiltak for dosereduksjon. Redusert startdose kan påvirke behandlingseffekten. Hvis det ikke forekommer alvorlig toksisitet, kan påfølgende doser økes under tett monitorering.

Testing for DPD-mangel

Fenotype- og/eller genotypetesting før oppstart av behandling med Capecitabine medac anbefales til tross for usikkerhet rundt optimale testmetoder før behandling. Gjeldende kliniske retningslinjer bør tas i betraktning.

Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økte uracilnivåer i blodet med risiko for feildiagnostisering av DPD-mangel hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Capecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Genotype karakterisering av DPD-mangel

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

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

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

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

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

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

Fenotype karakterisering av DPD-mangel

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

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

Oftalmologiske komplikasjoner

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

Alvorlige hudreaksjoner

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

Hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Interaksjon med andre legemidler

Brivudin

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

Cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) substrater

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

Kumarinderiverte antikoagulantia

Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødningstendenser er rapportert hos pasienter som behandles med kapecitabin samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Disse bivirkningene opptrådte flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av behandling med kapecitabin, og i enkelte tilfeller innenfor en måned etter avsluttet behandling.

Behandling med kapecitabin økte AUC for S-warfarin med 57 % med en 91 % økning i INR verdi etter en enkelt 20 mg dose warfarin i en klinisk farmakokinetisk interaksjonsstudie. Siden metabolismen av R-warfarin ikke var påvirket, tyder resultatene på at kapecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 og 3A4. Pasienter som får behandling med kumarinderiverte antikoagulantia samtidig med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for endringer i koagulasjonsparametrene (PT eller INR) og antikoagulantia-dosen justeres deretter.

Fenytoin

Økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin som i enkelte tilfeller resulterer i symptomer på fenytoinforgiftning er rapportert ved samtidig bruk av kapecitabin og fenytoin. Pasienter som behandles med fenytoin sammen med kapecitabin bør kontrolleres med jevne mellomrom for økte plasmakonsentrasjoner av fenytoin.

Folinsyre/folsyre

En studie med kombinasjonsbehandling med kapecitabin og folinsyre indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til kapecitabin og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til kapecitabin og dets toksisitet kan bli forsterket av folinsyre: Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin alene i intermitterende monoterapi er 3 000 mg/m² per dag mens den er kun 2 000 mg/m² per dag når kapecitabin kombineres med folinsyre (30 mg peroralt 2 ganger daglig). Den forsterkede toksisiteten kan være relevant når man bytter fra 5-FU/LV til et kapecitabin-regime. Dette kan også være relevant ved tilskudd av folsyre mot folatmangel, på grunn av likheten mellom folinsyre og folsyre.

Antacid

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

Allopurinol

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

Interferon alfa

Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin var 2 000 mg/m² per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m² per dag) sammenlignet med 3 000 mg/m² per dag når kapecitabin ble brukt alene.

Stråleterapi

MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3 000 mg/m² pr dag. Ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft, er MTD for kapecitabin 2 000 mg/m² pr dag, enten man benytter et kontinuerlig regime eller gir daglig fra mandag til fredag gjennom en 6 ukers behandling med stråleterapi.

Oksaliplatin

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

Bevacizumab

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

Interaksjon med mat

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling med kapecitabin. Dersom pasienten blir gravid under behandling med kapecitabin, må det gis informasjon om den potensielle

faren fosteret utsettes for. Et effektivt prevensjonsmiddel bør brukes ved behandling og i 6 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

Basert på genetiske toksisitetsresultater, bør mannlige pasienter med fertile kvinnelige partnere bruke prevensjon under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

Graviditet

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

Amming

Det er ikke kjent om kapecitabin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det har ikke blitt utført studier for å vurdere effekten kapecitabin har på melkeproduksjonen eller dets tilstedeværelse i morsmelk. Hos diegivende mus ble betydelige mengder kapecitabin og dets metabolitter funnet i melken. Amming skal opphøre ved behandling med kapecitabin. Ettersom potensialet for skade på spedbarn som ammes er ukjent, bør amming avbrytes under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med kapecitabin.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for kapecitabin er basert på data fra mer enn 3 000 pasienter som er behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Sikkerhetsprofilen for kapecitabin som monoterapi for populasjoner innen metastatisk brystkreft, metastatisk kolorektalkreft og adjuvant kolonkreft er sammenlignbare. Se pkt. 5.1 for detaljer om viktige studier, inkludert studiedesign og viktige effektresultater.

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

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

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

Kapecitabin som monoterapi

Tabell 4 lister opp bivirkninger forbundet med bruk av kapecitabin som monoterapi basert på en samleanalyse av sikkerhetsdata fra tre viktige studier som inkluderer mer enn 1 900 pasienter (studie M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe i henhold til totalforekomst i samleanalysen.

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

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3 - 4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne <i>(erfaring etter markedsføring)</i>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	-	Herpes infeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon	Sepsis, urinveisinfeksjon, cellulitt, tonsillitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll	-
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster</i>	-	-	Lipom	-
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	-	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, økt INR/økt protrombintid	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet	Angioødem (sjelden)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetin gede sykdommer</i>	Anoreksi	Dehydrering, vekttap	Diabetes, hypokalemi, appetittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi	-
<i>Psykiatriske lidelser</i>	-	Søvnløshet, depresjon	Forvirring, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido	-
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	-	Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser	Afasi, nedsatt hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati	Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3 - 4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne <i>(erfaring etter markedsføring)</i>
<i>Øyesykdommer</i>	-	Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet	Redusert synskarphet, dobbeltsyn	Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), punktkeratitt (sjelden)
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	-	-	Vertigo, øresmerte	-
<i>Hjerte-sykdommer</i>	-	-	Ustabil angina, angina pectoris, myokard iskemi, atrieflimmer, arytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner	Ventrikkelflimmer (sjelden) , QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi (sjelden), vasospasmer (sjelden)
<i>Karsykdommer</i>	-	Tromboflebitt	Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hetebølger, perifer kulde	-
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	-	Dyspné, epistakse, hoste, rhinoré	Lungeemboli, pneumotoraks, hemoptyse, astma, anstrengelsesdyspne	-
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	Diaré, oppkast, kvalme, stomatitt, abdominale smerter	Gastrointestinal blødning, forstoppelse, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, flatulens, munntørrhet	Intestinal obstruksjon, ascites, enteritt, gastritt, dysfagi, smerter i nedre abdomen, øsofagitt, ubehag i magen, gastroøsofageal reflukssykdom, kolitt, blod i avføringen	-
<i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>	-	Hyperbilirubinemi, unormale leverfunksjonsprøver	Gulsott	Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)
<i>Hud- og underhud-sykdommer</i>	Palmar-plantar erythrodyssesi syndrom*	Utslett, alopeci, erytematøst utslett, tørr hud, pruritus, hyperpigmentering av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer, neglesymptomer	Blemmer, sår i huden, utslett, urtikaria, fotosensitivitetsreaksjoner, palmar erytem, hovent ansikt, purpura, betennelsereaksjon i tidligere strålebehandlet område (volum)	Kutan lupus erythematosus (sjelden), alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden) (se pkt. 4.4)

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3 - 4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne <i>(erfaring etter markedsføring)</i>
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	-	Smerter i ekstremitetene, rygg smerter, artralgi	Hovne ledd, beinsmerter, ansiktsmerter, stivhet i muskulaturen, svakhet i muskulaturen	-
<i>Sykdommer i nyre- og urinveier</i>	-	-	Hydronefrose, urininkontinens, hematuri, nokturni, økt kreatinin i blodet	-
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	-	-	Vaginal blødning	-
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Fatigue (tretthet), asteni	Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystmerter	Ødemer, frysninger, influensalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur	-

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

Kapecitabin ved kombinasjonsterapi

Tabell 5 lister opp bivirkninger forbundet med kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer i flere indikasjoner basert på sikkerhetsdata fra over 3 000 pasienter. Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe (svært vanlig eller vanlig) i henhold til høyeste forekomst sett i en av de viktige kliniske studiene og ble kun tatt med når de ble sett i tillegg til de som er sett med som kapecitabin monoterapi eller plassert i en høyere frekvensgruppe sammenlignet med kapecitabin som monoterapi (se tabell 4). Sjeldne bivirkninger rapportert for kapecitabin kombinasjonsterapi er i samsvar med de bivirkninger som er rapportert for kapecitabin som monoterapi eller rapportert for monoterapi med kombinasjonslegemidlet (i litteratur og/eller respektive preparatmtaler).

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

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

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

Organklassesytem	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter	Smerte i kjeven, muskelspasmer, trismus, muskelsvakhhet	-
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	-	Hematuri, proteinuri, redusert kreatinin clearance i nyre, dysuri	Akutt nyresvikt sekundært til dehydrering (sjelden)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Pyreksi, svakhet, ⁺ letargi, varmeintoleranse	Inflammasjon i slimhinner, smerter i lem, smerter, frostanfall, brystsmerter, influensa-liknende sykdom, ⁺ feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet	-
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	-	Kontusjon	-

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

HFS (se pkt. 4.4)

For kapecitabin-dosen på 1 250 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 53 % til 60 % av alle grader av HFS i studier med kapecitabin som monoterapi (består av studier i adjuvant terapi i kolonkreft, behandling av metastatisk kolorektalkreft og behandling av brystkreft) og det ble observert en frekvens på 63 % i kapecitabin/docetaxel armen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabin-dosen på 1 000 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 22 % til 30 % av alle grader av HFS ved kapecitabin kombinasjonsterapi.

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4 700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikel- og brystkreft) viste at HFS (alle grader) oppstod hos 2 066 (43 %) pasienter etter en median tid på 239 [95 % KI 201, 288] dager etter behandlingsstart med kapecitabin. I alle studier sammenlagt hadde følgende kovariater en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle HFS: økende kapecitabin startdose (gram), avtagende kumulativ kapecitabin-dose (0,1*kg), økende relativ doseintensitet i de første seks ukene, økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (for hvert tiårsintervall), hunnkjønn, og god Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ved studiestart (0 versus ≥ 1).

Diaré (se pkt. 4.4)

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

Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4 700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde følgende co-variater en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle diaré: økende kapecitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (10 års alderstillegg), og hunnkjønn. Følgende co-variater hadde en statistisk signifikant forbindelse med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabin-dose (0,1*kg) og økende relativ doseintensitet i de første seks ukene.

Kardiotoksisitet (se pkt. 4.4)

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

Encefalopati

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

Eksposering for knuste eller delte kapecitabin-tabletter

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

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

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

Resultatene fra en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4 700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde økende alder (10 års alderstillegg) en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

Kjønn

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4 700 pasienter behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde hunnkjønn en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via (se nedenfor).

Direktoratet for medisinske produkter
Nettside: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Pyrimidinanaloger, antineoplastiske midler, ATC-kode: L01B C06.

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

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

Kolon- og kolorektalkreft

Monoterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruk av kapecitabin for adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft (X-ACT studien; M66001). I denne studien ble 1 987 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og gitt som 3 ukers sykluser i 24 uker) eller 5-FU og leukovorin (Mayoklinikk regimet: 20 mg/m² leukovorin intravenøst etterfulgt av 425 mg/m² intravenøs bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver dag i 28 dager, i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med intravenøs 5-FU/LV målt som sykdomsfri overlevelse i per protokoll populasjonen (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80 - 1,06). I hele den randomiserte populasjonen viste testene for differanse mellom kapecitabin og 5-FU/LV hazard ratios på 0,88 (95 % KI 0,77 - 1,01, p = 0,068) og 0,86 (95 % KI 0,74 - 1,01; p = 0,060) for henholdsvis sykdomsfri- og total overlevelse. Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet var 6,9 år. I en planlagt multivariat Cox analyse ble kapecitabin vist å være superior sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var spesifisert på forhånd i den statistiske analyseplanen for inklusjonen i modellen: alder, tid fra operasjon til randomisering, kjønn, karsinoembryonalt antigen (CEA) nivå ved baseline, lymfeknuter ved baseline og land. I hele den randomiserte populasjonen ble det vist at kapecitabin er superior sammenlignet med 5-FU/LV for sykdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % KI 0,739 - 0,976; p = 0,0212) og likedan for total overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % KI 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kombinasjonsterapi ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase 3-studie med pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (XELOX) for den adjuvante behandlingen av pasienter med kolonkreft (NO16968 studien). I denne studien ble 944 pasienter randomisert til 3-ukers-sykluser i 24 uker med kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode) i kombinasjon med oksaliplatin (130 mg/m² intravenøs infusjon over 2 timer på dag 1 hver tredje uke); 942 pasienter ble randomisert til bolus

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

Monoterapi med kapecitabin ved metastaserende kolorektalkreft

Data fra to identisk tilrettelagte, randomiserte, kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av en ukes pause, og gitt som 3-ukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m² leukovorin intravenøst etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m² intravenøst på dag 1 til 5, hver 28. dag). Responsratene i den randomiserte populasjonen var i hht. utprøvers vurdering 25,7 % (kapecitabin), versus 16,7 % (Mayo regime), p < 0,0002. Median tid til progresjon var 140 dager (kapecitabin) versus 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (kapecitabin) versus 391 dager (Mayo regime). Det er for tiden ingen data for kapecitabin som monoterapi ved kolorektalkreft sammenlignet med førstelinje kombinasjons behandling.

Kombinasjonsterapi ved førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie (NO16966) støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin eller i kombinasjon med oksaliplatin og bevacizumab som førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft. Studien består av to deler: en innledende 2-armet del hvor 634 pasienter ble randomisert til to forskjellige behandlingsgrupper, inkludert XELOX eller FOLFOX-4, og en etterfølgende 2 x 2 faktoriell del hvor 1 401 pasienter ble randomisert til fire forskjellige behandlingsgrupper, inkludert XELOX pluss placebo, FOLOX-4 pluss placebo, XELOX pluss bevacizumab, og FOLFOX-4 pluss bevacizumab. Se tabell 6 for behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdose	Skjema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oksaliplatin på dag 1, hver 2. uke Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke 5-fluorouracil intravenøst bolus/infusjon, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke
	Leukovorin	200 mg/m ² intravenøst 2 timer	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intravenøst bolus, fulgt av 600 mg/m ² intravenøst 22 timer	
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg intravenøst 30 - 90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oksaliplatin på dag 1, hver 3 uke kapecitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (fulgt av 1 uke uten behandling)
	kapecitabin	1 000 mg/m ² oralt to ganger daglig	
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenøst 30 - 90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-Fluorouracil: intravenøs bolus injeksjon umiddelbart etter Leukovorin			

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

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

PRIMÆRANALYSE			
	XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP*:N = 967; ITT**:N = 1 017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4 +P/FOL FOX-4 +BV (EPP*:N = 937; ITT**:N = 1 017)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5 % KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGERE 1 ÅRS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5 % KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

I en randomisert, kontrollert fase III-studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1 000 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n = 410) eller kombinasjonsbehandling (n = 410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1 250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m² på dag 1), og tredje linje kombinasjon av kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) og oksaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Alle behandlingssyklusser ble administrert med 3 ukers

intervaller. Ved førstelinjebehandling var median PFS i "intent-to-treat" populasjonen 5,8 måneder (95 % KI 5,1 - 6,2 måneder) for kapecitabin som monoterapi og 7,8 måneder (95 % KI 7,0 - 8,3 måneder; $p = 0,0002$) for XELIRI.

Dette ble imidlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenlignet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig på dagene 1 til 14 i en 3 ukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den største studien (BICC-C) ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141), i tillegg til randomisert i dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Median PFS var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL ($p = 0,004$, for sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI ($p = 0,015$). Median totaloverlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mIFL ($p = 0,09$), og 18,9 måneder for XELIRI ($p = 0,27$). Pasienter behandlet med XELIRI opplevde stor gastrointestinal toksisitet sammenlignet med FOLFIRI (diaré 48 % og 14 % for henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

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

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

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

Data fra en randomisert klinisk studie (Souglakos et al. 2012), som sammenlignet FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikante forskjeller i PFS eller totaloverlevelse mellom behandlingene. Pasientene ble randomisert til å få enten FOLFIRI pluss bevacizumab (Arm-A, n = 167) eller XELIRI pluss bevacizumab (Arm-B, n = 166). For Arm-B besto XELIRI-regimet av kapecitabin 1 000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager + irinotekan 250 mg/m² på dag 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder, $p = 0,64$, totaloverlevelse 25,7 og 27,5 måneder, $p = 0,55$ og svarprosent 45,5 og 39,8 %, $p = 0,32$, for henholdsvis FOLFIRI-Bev og XELIRI-Bev. Pasienter behandlet med XELIRI + bevacizumab rapporterte om en signifikant høyere forekomst av diaré, febril nøytropeni og hånd-fot hudreaksjoner enn pasienter behandlet med FOLFIRI + bevacizumab, med signifikant økt forekomst av behandlingsforsinkelser, dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase II studie (AIO KRK 0604) støtter bruk av kapecitabin med en startdose på 800 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI-regime med kapecitabin (800 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 – 90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). 127 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oksaliplatin (130 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 – 90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke).

uke). Etter en gjennomsnittlig varighet på oppfølging av studiepopulasjonen på 26,2 måneder, var behandlingsresponsen som vist nedenfor.

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK-studien

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

Kombinasjonsterapi ved andrelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

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

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

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

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

Fremskreden ventrikkelkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med fremskreden ventrikkelkreft støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling av fremskreden ventrikkelkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1 000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon hver tredje uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til 5-FU (800 mg/m² per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver tredje uke) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1, hver tredje uke). Kapecitabin i kombinasjon med cisplatin var non-inferior til 5-FU i kombinasjon med cisplatin målt som PFS i per protokoll analysen (hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63 - 1,04). Medianen for PFS var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). "Hazard ratio" for overlevelse (total overlevelse) var like med "hazard ratio" PFS (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64 - 1,13). Medianen for overlevelse var 10,5 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra en randomisert multisenter, fase III studie som sammenlignet kapecitabin med 5-FU og oksaliplatin, og med cisplatin hos pasienter med avansert ventrikkelkreft, støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling ved avansert ventrikkelkreft (REAL-2). I denne studien ble 1 002 pasienter randomisert i et 2 x 2 faktorielt design til en av de følgende 4 armene:

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

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

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

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

Kolon, kolorektal og fremskreden ventrikkelkreft: meta-analyse

En meta-analyse av seks kliniske studier (studiene SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) støtter bruk av kapecitabin i stedet for 5-FU ved mono- og kombinasjonsbehandling ved gastrointestinalkreft. Samleanalysen inkluderer 3 097 pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 3 074 pasienter behandlet med 5-FU regimer. Median total overlevelse var 703 dager (95 % KI: 671; 745) hos pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 683 dager (95 % KI: 646; 715) hos pasienter behandlet med 5-FU regimer. Hazard ratio for total overlevelse var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00, p = 0,0489) som indikerer at regimer med kapecitabin er non-inferior med regimer som inneholder 5-FU.

Brystkreft

Kombinasjonsterapi med kapecitabin og docetaxsel ved lokal avansert eller metastaserende brystkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxsel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av cytotoxisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studie ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1 250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode og docetaxsel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxsel som monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kapecitabin + docetaxsel gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaxsel) vs. 352 dager (docetaxsel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41.6 % (kapecitabin + docetaxsel) vs. 29.7 % (docetaxsel som monoterapi); p < 0,0058. Tid til progresjon var lenger i kapecitabin + docetaxsel kombinasjon gruppen (p = 0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin + docetaxsel) vs. 128 dager (docetaxsel som monoterapi).

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

Data fra to multisenter fase II kliniske studier underbygger bruk av kapecitabin som monoterapi ved behandling av pasienter hvor taksaner og en antracyklinholdig kjemoterapi har sviktet eller hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studier ble totalt 236 pasienter behandlet med kapecitabin (1 250 mg/m² 2 ganger daglig i 2 uker fulgt av 1 uke hvileperiode). Total objektiv responsrate (utprøvers vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andre studie). Median tid til progresjon var 93 og 98 dager. Median overlevelse var 384 og 373 dager.

Alle indikasjoner

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4 700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet HFS hadde en lengre totaloverlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS; median totaloverlevelse 1 100 dager (95 % KI 1 007; 1 200) vs 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502 - 3 514 mg/m²/dag. De parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-DFCR og 5'-DFUR var like. AUC for 5-FU var 30-35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske tilgjengelighet av 5-FU mer enn dose-proporsjonalt. Dette fordi den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

Absorpsjon

Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering og omdannes i stor utstrekning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin. Dette har kun mindre effekt på AUC for 5'-DFUR og AUC for etterfølgende metabolitt 5-FU. På dag 14 med kapecitabin, 1 250 mg/m², administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max} , µg/ml) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max} , timer) var henholdsvis 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC_{0-∞} verdier (µg•time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

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

Kombinasjonsbehandling

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Etter kapecitabin-behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1 250 mg/m² to ganger daglig, ble det gjort en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, "Karnofsky Performance Status", total bilirubin, serum albumin, aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

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

Etniske faktorer

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering, viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter som er typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert for kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgusaper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1 379 mg/m² dag).

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktose, vannfri

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

Hypromellose (E 464)

Magnesiumstearat (E 572)

Tablettdrasjering

Capecitabine medac 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E 464)

Talkum

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

Capecitabine medac 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E 464)

Talkum

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 28, 30, 56, 60, 84, 112 eller 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for sikker håndtering av cytostatika skal følges.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/802/001-007
EU/1/12/802/029-035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 november 2012
Dato for siste fornyelse: 16 juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

02/2025

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