PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cantaloda 150 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg capecitabin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Lätt persikofärgade och ovala filmdragerade tabletter märkta med ”150” på ena sidan och med en storlek på cirka 11,4 mm x 5,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

<u>Dosering</u>

Rekommenderad dosering (se avsnitt 5.1):

<u>*Monoterapi*</u>
Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer
Som monoterapi är den rekommenderade startdosen av capecitabin vid adjuvant behandling av koloncancer, vid behandling av metastaserad kolorektalcancer eller vid lokalt avancerad eller metastaserad

bröstcancer 1250 mg/m^2 givet två gånger dagligen (morgon och kväll; motsvarande en total dygnsdos av 2500 mg/m^2) i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod.
Adjuvant behandling av patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under totalt 6 månader.

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

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

Dosberäkningar av Cantaloda

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

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

Dosjusteringar för särskilda patientgrupper:

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

orsakad av cirros eller hepatit.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

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

avsnitt 4.8).

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

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

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

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

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

Oftalmologiska komplikationer. Patienter bör övervakas noga för oftalmologiska komplikationer såsom keratit och störningar på hornhinnan, särskilt om de har en tidigare historia av ögonproblem. Behandling av ögonsjukdomar bör inledas om indikerat av klinisk bedömning.

Allvarliga hudreaktioner. Cantaloda kan framkalla allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Cantaloda ska avbrytas permanent hos patienter som upplever en allvarlig hudreaktion under behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Antikoagulantia av kumarintyp: Förändrade koagulationsparametrar och/eller blödning har rapporterats hos patienter som tar capecitabin samtidigt med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat såsom warfarin och fenprokumon. Dessa händelser inträffade inom flera dagar till månader efter behandlingsstart med capecitabin och i några få fall upp till en månad efter avslutad behandling med capecitabin. I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie ökade capecitabin, efter en dos på 20 mg warfarin, AUC av S-warfarin med 57 % med en ökning av INR-värdet på 91 %. Eftersom metabolismen av R-warfarin inte påverkades, indikerar dessa resultat att capecitabin nedreglerar isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 och 3A4. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat och capecitabin skall kontrolleras kontinuerligt avseende förändringar i koagulationsparametrar (PT eller INR) och antikoagulantia-dosen justerad därefter.

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

Folinsyra/folsyra: En kombinationsstudie med capecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken för capecitabin eller dess metaboliter. Folinsyra har emellertid en effekt på farmakodynamiken för capecitabin och capecitabins toxicitet kan förstärkas av folinsyra: den maximalt tolererbara dosen (MTD) av capecitabin ensamt vid intermittent dosering är 3000 mg/m^2 dagligen medan den däremot bara är 2000 mg/m^2 dagligen då capecitabin kombineras med folinsyra (30 mg peroralt 2 gånger dagligen). Den förbättrade toxiciteten kan vara relevant vid växling från 5-FU / LV till en capecitabin regim. Det kan också vara relevant med folsyratillskott för folatbrist på grund av likheten mellan folinsyra och folsyra.

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

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

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

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

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

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

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

Födoämnesinteraktion:
I alla kliniska studier har patienterna uppmanats att ta capecitabin inom 30 minuter efter måltid. Eftersom nuvarande säkerhets- och effektdata är baserade på samtidigt födointag, rekommenderas att capecitabin tas tillsammans med föda. Samtidigt födointag minskar absorptionshastigheten för capecitabin (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste rapporterade och/eller kliniskt relevanta behandlingsrelaterade biverkningarna var gastrointestinala störningar (framförallt diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, stomatit), hand-fotsyndromet (palmar-plantar erytrodysestesi), trötthet, asteni, anorexi, kardiotoxicitet, ökad

njurdysfunktion hos patienter med redan nedsatt njurfunktion och trombos/embolism.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

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

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

Organsystem	**Mycket vanliga** ***Alla grader***	**Vanliga** ***Alla grader***	**Mindre vanliga** ***Allvarliga och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömda medicinskt relevanta***	**Sällsynta/Mycket sällsynta (erfarenheter efter marknadsintroduktionen)**
Infektioner och infestationer	-	Herpes virus infektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion	Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit, Oral candidiasis, Influensa, Gastroenterit, Svampinfektion, Infektion, Tandabscess	
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad	-	-	Lipom	
Blodet och lymfsystemet	-	Neutropeni, Anemi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Hemolytisk anemi, Förhöjd INR (internationellt normaliserad kvot)/förlängd protrombintid	
Immunsystemet	-	-	Hypersensitivitet	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, Viktnedgång	Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi	
Psykiska störningar	-	Sömnlöshet, Depression	Förvirringstillstånd, Panikattack, Sänkt stämningsläge, Minskad libido	
Centrala och	-	Huvudvärk,	Afasi, Försämrat	Toxisk

Organsystem	**Mycket vanliga** ***Alla grader***	**Vanliga** ***Alla grader***	**Mindre vanliga** ***Allvarliga och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömda medicinskt relevanta***	**Sällsynta/Mycket sällsynta (erfarenheter efter marknadsintroduktionen)**
perifera nervsystemet		Letargi, Yrsel, Paraestesi, Dysgeusi (smakrubbning)	minne, Ataxi, Synkopé, Balansrubbning, Känselrubbning, Perifer neuropati	leukoencefalopati (mycket sällsynt)
Ögon	-	Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation	Försämrad synskärpa, Diplopi	Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av tårkanalen) (sällsynt), Hornhinnesjukdomar (sällsynta), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt)
Öron och balansorgan	-	-	Vertigo, Öronvärk	
Hjärtat	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi , Förmaksflimmer , Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, Hjärtklappning	Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), Torsade de pointes (sällsynt), Bradykardi (sällsynt), Vasospasm (sällsynt)
Blodkärl	-	Tromboflebit	Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	-	Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré	Lungemboli, Pneumotorax, Hemoptys, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné	
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta	Gastrointestinal blödning, Förstoppning, Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet	Tarmobstruktion , Ascites, Enterit, Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastro-esofageal refluxsjukdom,	

Organsystem	**Mycket vanliga** *Alla grader*	**Vanliga** *Alla grader*	**Mindre vanliga** ***Allvarliga och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömda medicinskt relevanta***	**Sällsynta/Mycket sällsynta (erfarenheter efter marknadsintroduktionen)**
			Kolit, Blod i avföringen	
Lever och gallvägar	-	Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden	Gulsot	Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt)
Hud och subkutam vävnad	Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erytrodysestesi)	Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyperpigmentering, Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbning i pigmenteringen, Nagelförändringar	Blåsor, Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitets-reaktioner, Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura, Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome)	Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynta) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	-	Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi	Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar	-	-	Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	-	-	Vaginal blödning	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, Asteni	Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstsmärta	Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur	

<u>*Capecitabin i kombinationsbehandling*</u>:
Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av capecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanliga eller vanliga) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna och adderades endast då de observerats **i tillägg till** de biverkningar som observerats för capecitabin

monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** jämfört med capecitabin monoterapi (se tabell 4). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för capecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för capecitabin i monoterapi eller som rapporterats för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé).

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

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

Organsystem	**Mycket vanliga** ***Alla grader***	**Vanliga** ***Alla grader***	**Sällsynta/Mycket sällsynta (erfarenheter efter marknadsintroduktion en)**
Infektioner och infestationer	-	Herpes zoster, urinvägsinfektion, oral candidiasis, övre luftvägsinfektion, rinit, influensa, +infektion, oral herpes	
Blodet och lymfsystemet	+Neutropeni, +leukopeni, +anemi, +neutropen feber, trombocytopeni	Benmärgsdepression, +febril neutropeni	
Immunsystemet	-	Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperglykemi	
Psykiska störningar	-	Sömnrubbning, ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi, dysestesi, perifer neuropati, perifer känselneuropati, dysgeusi, huvudvärk	Neurotoxicitet, tremor, neuralgi, överkänslighetsreaktioner, hypestesi	
Ögon	Ökad mängd tårvätska	Synstörning, torra ögon, smärta i ögonen, försämrad syn, dimsyn	
Öron och balansorgan	-	Tinnitus, hörselnedsättning	
Hjärtat	-	Förmaksflimmer, myokardischemi/infarkt	
Blodkärl	Ödem i nedre extremiteter, hypertoni, +embolism och trombos	Rodnad, hypotoni, hypertensiv kris, blodvallningar, flebit	
Andningsvägar,	Halsont, farynx-	Hicka,	

bröstkorg och	dysestesi	faryngolaryngeal smärta, dysfoni	
Magtarmkanalen	Förstoppning, dyspepsi	Övre gastrointestinal blödning, munsår, gastrit, utspänd buk, gastroesofageal refluxsjukdom, oral smärta, dysfagi, rektal blödning, smärta i nedre delen av buken, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypestesi, bukbesvär	
Lever och gallvägar	-	Onormal leverfunktion	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci, nagelpåverkan	Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi, artralgi, smärta i extremiteter	Smärta i käkarna, muskelkramper, trismus, muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar	-	Hematuri, proteinuri, sänkt kreatinin-clearance, dysuri	Akut njursvikt sekundärt till uttorkning (sällsynt)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexi, svaghet, +letargi, temperaturintolerans	Slemhinneinflammation, smärta i extremiteter, värk, frossbrytningar, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, +feber, infusionsrelaterad reaktion, reaktion vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället	
Skador och förgiftningar och	-	Kontusion	

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

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

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

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

<u>Särskilda patientgrupper</u>

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala (webbplats: www.lakemedelsverket.se).

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatika (antimetabolit), ATC-kod: L01BC06

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

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

Koloncancer och kolorektalcancer:

Adjuvant monoterapi med capecitabin vid koloncancer
Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av capecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1987 patienter till behandling med capecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod, i 3- veckorscykler under 24 veckor) eller till 5-FU och leukovorin (Mayo Clinic-regim: 20 mg/m^2 leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m^2 5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i

perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Capecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (riskförhållande 0,92; 95 % konfidensintervall 0,80-1,06). I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av capecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad riskförhållanden på 0,88 (95 % konfidensintervall 0,77 – 1,01; p = 0,068) respektive 0,86 (95 % konfidensintervall 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox-analys visades överlägsenhet för capecitabin jämfört med bolus 5-FU/LV. Följande faktorer var förspecificerade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att capecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (riskförhållande 0,849; 95 % konfidensintervall 0,739 - 0,976; p = 0,0212), så väl som för överlevnad (riskförhållande 0,828; 95 % konfidensintervall 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas 3 klinisk prövning hos patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av capecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (studie NO16968). I denna studie randomiserades 944 patienter till 3-veckors cykler under 24 veckor med capecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m^2 intravenös infusion under 2 timmar på dag 1 var tredje vecka); 942 patienter randomiserades till bolus 5-FU och leukovorin. Den primära analysen avseende sjukdomsfri överlevnad hos ”intent to treat”-populationen visade att XELOX var signifikant överlägset 5-FU/LV (HR=0,80, 95 % KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Sjukdomsfri överlevnad efter 3 år var 71 % för XELOX jämfört med 67 % för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95 % KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) för XELOX jämfört med 5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95 % KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) vilket innebär en 13 % reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78 % för XELOX jämfört med 74 % för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21 %) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9 %) hos ”intent to treat”-populationen.

Monoterapi med capecitabin vid metastaserad kolorektalcancer

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

Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av capecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del

i vilken 1401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 6 för behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

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

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

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

PRIMÄR ANALYS			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT: N=1017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)**	
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5 % KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			
EPP ITT	241 244	259 259	1,05 (0,94; 1,18) 1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Överlevnad			
EPP ITT	577 581	549 553	0,97 (0,84; 1,14) 0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING			
Population	**Mediantid till händelse (dagar)**		**HR (97,5 % KI)**
Parameter: Progressionsfri överlevnad			

EPP ITT	242 244	259 259	1,02 (0,92; 1,14) 1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Överlevnad			
EPP ITT	600 602	594 596	1,00 (0,88; 1,13) 0,99 (0,88; 1,12)

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

I en randomiserad, kontrollerad fas III-studie (CAIRO) undersöktes effekten av att använda capecitabin vid en startdos på 1000 mg/m2 I 2 veckor var tredje vecka i combination med irinotekan för första linjens behandling av patienter med metasterad kolorektalcancere. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1250 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m^2 på dag 1) och i tredje linjen kombination med capecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Kombinationsbehandling (XELIRI) bestod av första linjens behandling med capecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m^2 på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med capecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m^2 på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid till progressionsfri överlevnad i ”intent to treat”-populationen 5,8 månader (95 % KI 5,1 - 6,2 månader) för capecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % KI 7,0 - 8,3 månader; p=0,0002) för XELIRI. Detta var dock sammanknippat med en ökad förekomst av gastroinitestinal toxicitet och neutropenia under första linjens behandling med XELIRI (26% och 11% för XELIRI och första linjens capecitabin).

XELIRI har jämförts med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserade studier på patienter med metastaserad kolorektalcancer. XELIRI-behandlingarna omfattade capecitabin 1000 mg/m2 två gånger dagligen under dag 1 till 14 i en tre-veckors cykel i kombination med irinotekan 250 mg/m2 dag 1. I den största studien (BICC-C) randomiserades patienterna till att få antingen öppen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141) och var dessutom randomiserade till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Median PFS var 7,6 månader för FOLFIRI, 5,9 månader för mIFL (p = 0,004) för jämförelse med FOLFIRI) och 5,8 månader för XELIRI (p = 0,015). Median OS var 23,1 månader för FOLFIRI, 17,6 månader för mIFL (p = 0,09), och 18,9 månader för XELIRI (p = 0,27). Patienter som behandlas med XELIRI upplevde överdriven gastrointestinal toxicitet jämfört med FOLFIRI (diarré 48% och 14% för XELIRI respektive FOLFIRI).

I EORTC-studien randomiserades patienterna till att få antingen öppen FOLFIRI (n = 41) eller XELIRI (n = 44) med ytterligare randomisering till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Median-PFS och total överlevnad (OS) tiderna var kortare för XELIRI kontra FOLFIRI (PFS 5,9 kontra 9,6 månader och OS 14,8 kontra 19,9 månader), och dessutom har hög förekomst av diarré rapporterats hos patienter som fick XELIRI-behandlingen (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

I studien som publicerades av Skof et al randomiserades patienterna till behandling med antingen FOLFIRI eller XELIRI. Total svarsfrekvens var 49% i XELIRI- och 48% i FOLFIRI-delen (p = 0,76). Vid slutet av behandlingen visade 37% av patienterna i XELIRI- och 26% av patienterna i FOLFIRI-delen inga tecken på sjukdomen (p = 0,56). Toxiciteten var likartad mellan behandlingarna med undantag för neutropeni, som rapporterades oftare hos patienter som behandlats med FOLFIRI.

Montagnani et al använde resultaten från de tre ovannämnda studierna för att göra en övergripande analys av randomiserade studier som jämför FOLFIRI och XELIRI vid behandling av mCRC. FOLFIRI visade en signifikant minskning av risken för progression (HR, 0,76, 95% CI, från 0,62 till 0,95, p <0,01), ett resultat som delvis berodde på dålig tolerans mot XELIRI.

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämför FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader i PFS eller OS mellan

behandlingarna. Patienterna randomiserades till att få antingen FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, n = 167) eller XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, n-166). I del B bestod XELIRI-behandlingen av capecitabin 1000 mg/m2 två gånger dagligen i 14 dagar + irinotekan 250 mg/m2 dag 1. Median progressionsfri överlevnad (PFS) var 10,0 respektive 8,9 månader; p = 0,64, total överlevnad 25,7 och 27,5 månader; p = 0,55 och svarsfrekvensen 45,5 och 39,8%; p = 0,32 för FOLFIRI-Bev och XELIRI-Bev, respektive. Patienter som behandlas med XELIRI + bevacizumab rapporterade en signifikant högre förekomst av diarré, febril neutropeni och hand-fot hudreaktioner än patienter behandlade med FOLFIRI + bevacizumab med väsentligt fler behandlingsförseningar, dosreduktioner och behandlingsavbrott.

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas II-studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av capecitabin vid en startdos av 800 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 120 patienter randomiserades till en modifierad XELIRI-behandling med capecitabin (800 mg/m2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7 dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m2 som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka), och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 till 90 minuters infusion dag 1 var tredje vecka); 127 patienter randomiserades till behandling med capecitabin (1000 mg/m2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7 dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m2 som en 2 timmar infusion dag 1 var tredje vecka), och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 till 90 minuters infusion dag 1 var tredje vecka). Efter en genomsnittlig uppföljningstid för studiepopulationen på 26,2 månader visades följande behandlingsresultat:

Tabell 8 Viktiga effektresultat för AIO KRK-studien

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

Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

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

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

PRIMÄR ANALYS	
XELOX **(PPP*: N=251; ITT**: N=313)**	**FOLFOX-4** **(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**

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

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

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

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

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

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

10,0 månader för cisplatinbaserade regimer och 10,4 månader för oxaliplatinbaserade regimer.

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

Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys
En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 och M17032) stödjer att capecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande capecitabin och 3047 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95 % KI: 671; 745) hos patienter behandlade med regimer innehållande capecitabin och 683 dagar (95 % KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Riskförhållandet för överlevnad var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00, p=0,0489) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande capecitabin är överlägsna behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

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

Elimination
Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$ i timmar) för capecitabin var 0,85 timmar, 5'-DFCR 1,11 timmar, 5'-DFUR 0,66 timmar, 5-FU 0,76 timmar och för FBAL 3,23 timmar. Capecitabin och dess

metaboliter utsöndras främst i urinen. 95,5 % av en given capecitabindos återfinns i urinen. Fekal utsöndring är minimal (2,6 %). Huvudmetaboliten som utsöndras i urin är FBAL vilken utgör 57 % av en given dos. Ungefär 3 % av en given dos utsöndras i urin som oförändrat capecitabin.

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

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

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

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss uppvisade inga tecken på karcinogena egenskaper för

capecitabin.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
kroskarmellosnatrium
mikrokristallin cellulosa
hypromellos
Kiseldioxid, kollodial, vattenfri
magnesiumstearat

Tablettdragering:
hypromellos
titandioxid (E 171)
talk
makrogol
röd järnoxid (E172)
gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium – PVC/PVDC och aluminium-PVC-PE-PVDC blister.
60 filmdragerade tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apotex Europe BV
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46546

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-10-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-07-06