

## Capecitabine Accord

**R F****Accord Healthcare AB**

Filmdragerad tablett 500 mg

(Persikofärgad, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett, 15,9 mm lång, 8,4 mm bred, med '500' inpräntat på ena sidan och slät på den andra)

Antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger

**Aktiv substans:**

Kapecitabin

**ATC-kod:**

L01BC06

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

**Capecitabine Accord** filmdragerad tablett 150 mg, 300 mg och 500 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 12/2021.*

## Indikationer

Capecitabine Accord har följande behandlingsindikationer:

- adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt Farmakodynamik).
- metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt Farmakodynamik).
- första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer i kombination med en platinabaserad behandlingsregim (se avsnitt Farmakodynamik).
- i kombination med docetaxel (se avsnitt Farmakodynamik) för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.
- som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan och antracyklininnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig.

## Kontraindikationer

- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling,
- Överkänslighet mot capecitabin, eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller florouracil,
- Hos patienter med känd total avsaknad av dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) aktivitet (se avsnitt Varningar och försiktighet),
- Vid graviditet och amning,
- Hos patienter med allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni,
- Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion,

- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min),
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner om läkemedelsinteraktioner),
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

## Dosering

Capecitabine Accord 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 Capecitabine Accord-dos baserad på kroppsytta för en startdos av 1250 mg/m<sup>2</sup> respektive 1000 mg/m<sup>2</sup> anges i tabell 1 och 2.

*Rekommenderad dosering (se avsnitt Farmakodynamik):*

### *Monoterapi*

Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer

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

## *Kombinationsbehandling*

Koloncancer, kolorektalcancer och ventrikelcancer

Vid kombinationsbehandling bör den rekommenderade startdosen av kapecitabin minskas till 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup> när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, eller till 625 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen när det administreras kontinuerligt (se avsnitt Farmakodynamik). Vid kombination med irinotekan är den rekommenderade startdosen 800 mg/m<sup>2</sup> när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod kombinerat med irinotekan 200 mg/m<sup>2</sup> på dag 1. Tillägg av bevacizumab i en kombinationsbehandling har ingen effekt på startdosen av kapecitabin. För att upprätthålla en adekvat hydrering och antiemes ges premedicinering i enlighet med produktresumén för cisplatin, innan administrering av cisplatin till patienter som erhåller kapecitabini kombination med cisplatin. Premedicinering med antiemetika i enlighet med produktresumén för oxaliplatin rekommenderas för patienter som får kapecitabini kombination med oxaliplatin.

Adjuvant behandling hos patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under en period av 6 månader.

## *Bröstcancer*

I kombination med docetaxel är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid behandling av metastaserad bröstcancer 1250 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, kombinerat med docetaxel i dosen 75 mg/m<sup>2</sup> som en

intravenös infusion under en timma var tredje vecka.

Premedicinering med en oral kortikosteroid såsom dexametason bör påbörjas, i enlighet med produktresumén för docetaxel, innan administrering av docetaxel för patienter som erhåller kapecitabin i kombination med docetaxel.

### *Dosberäkningar av Capecitabine Accord*

Tabell 1 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsytta för en startdos av kapecitabin på 1250 mg/m<sup>2</sup>

|                                   | Dosnivå 1250 mg/m <sup>2</sup> (två gånger dagligen) |                                                                                                                                                         |        |        |                                                             |                                                             |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                   | Full dos<br><br>1250<br>mg/m <sup>2</sup>            | Antal 150 mg<br>tabletter, 300 mg tabletter<br>och/eller 500 mg tabletter<br>per administrering (varje ad-<br>ministrering ska ges morgon<br>och kväll) |        |        | Reducer-<br>ad dos<br>(75%)<br><br>950<br>mg/m <sup>2</sup> | Reducer-<br>ad dos<br>(50%)<br><br>625<br>mg/m <sup>2</sup> |
| Kroppsyt-<br>ta (m <sup>2</sup> ) | Dos per<br>administ-<br>rering<br>(mg)               | 150 mg                                                                                                                                                  | 300 mg | 500 mg | Dos per<br>administ-<br>rering<br>(mg)                      | Dos per<br>administ-<br>rering<br>(mg)                      |
| ≤1,26                             | 1500                                                 | -                                                                                                                                                       | -      | 3      | 1150                                                        | 800                                                         |
| 1,27-1,38                         | 1650                                                 | 1                                                                                                                                                       | -      | 3      | 1300                                                        | 800                                                         |
| 1,39-1,52                         | 1800                                                 | -                                                                                                                                                       | 1      | 3      | 1450                                                        | 950                                                         |
| 1,53-1,66                         | 2000                                                 | -                                                                                                                                                       | -      | 4      | 1500                                                        | 1000                                                        |

|           | Dosnivå 1250 mg/m <sup>2</sup> (två gånger dagligen) |   |   |   |      |      |
|-----------|------------------------------------------------------|---|---|---|------|------|
| 1,67-1,78 | 2150                                                 | 1 | - | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79-1,92 | 2300                                                 | - | 1 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93-2,06 | 2500                                                 | - | - | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07-2,18 | 2650                                                 | 1 | - | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥2,19     | 2800                                                 | - | 1 | 5 | 2150 | 1450 |

Tabell 2 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsytan för en startdos av kapecitabin på 1000 mg/m<sup>2</sup>

|                                 | Dosnivå 1000 mg/m <sup>2</sup> (två gånger dagligen) |                                                                                                                                                 |        |        |                                                 |                                                 |
|---------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                 | Full dos<br>1000 mg/m <sup>2</sup>                   | Antal 150 mg tabletter,<br>300 mg tabletter och/eller<br>500 mg tabletter per administrering<br>(varje administrering ska ges morgon och kväll) |        |        | Reducerad dos<br>(75%)<br>750 mg/m <sup>2</sup> | Reducerad dos<br>(50%)<br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Kroppsytan<br>(m <sup>2</sup> ) | Dos per administrering<br>(mg)                       | 150 mg                                                                                                                                          | 300 mg | 500 mg | Dos per administrering<br>(mg)                  | Dos per administrering<br>(mg)                  |
| ≤ 1,26                          | 1150                                                 | 1                                                                                                                                               | -      | 2      | 800                                             | 600                                             |
| 1,27-1,38                       | 1300                                                 | -                                                                                                                                               | 1      | 2      | 1000                                            | 600                                             |

|               | Dosnivå 1000 mg/m <sup>2</sup> (två gånger dagligen) |   |   |   |      |      |
|---------------|------------------------------------------------------|---|---|---|------|------|
| 1,39-1,5<br>2 | 1450                                                 | 1 | 1 | 2 | 1100 | 750  |
| 1,53-1,6<br>6 | 1600                                                 | - | 2 | 2 | 1200 | 800  |
| 1,67-1,7<br>8 | 1750                                                 | 1 | 2 | 2 | 1300 | 800  |
| 1,79-1,9<br>2 | 1800                                                 | - | 1 | 3 | 1400 | 900  |
| 1,93-2,0<br>6 | 2000                                                 | - | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 2,07-2,1<br>8 | 2150                                                 | 1 | - | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19        | 2300                                                 | - | 1 | 4 | 1750 | 1100 |

### *Dosjustering under behandling:*

#### *Allmänt*

Biverkningar vid administrering av kapecitabin kan behandlas symptomatiskt och/eller genom ändring av Capecitabine Accord-dosen (behandlingsavbrott eller dosreduktion). Om dosen har reducerats skall den inte ökas vid ett senare tillfälle. Vid biverkningar som av behandlande läkare inte anses kunna utvecklas till allvarliga eller livshotande biverkningar, t ex alopeci, smak- eller nagelförändringar, kan behandlingen fortsätta med samma dos utan dosreduktion eller avbrytande av behandlingen. Patienter som behandlas med kapecitabin ska informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen om måttliga eller svåra

biverkningar uppträder. Kapecitabin-doser som satts ut på grund av biverkningar skall inte ersättas. De rekommenderade dosändringarna vid biverkningar är följande:

*Capecitabine Accord 150 mg och 500 mg filmdragerade tabletter*

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

| <b>Toxicitet<br/>Grad*</b> | <b>Dosjusteringar inom<br/>en<br/>behandlingscykel</b>                | <b>Dosjustering till<br/>nästa cykel/dos<br/>(% av startdosen)</b> |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| • Grad 1                   | Bibehåll dosnivån                                                     | Bibehåll dosnivån                                                  |
| • Grad 2                   |                                                                       |                                                                    |
| - Vid första episoden      | Avbryt behandlingen<br>tills<br>biverkningarna avtar<br>till grad 0-1 | 100 %                                                              |
| - Vid andra episoden       |                                                                       | 75 %                                                               |
| - Vid tredje episoden      |                                                                       | 50 %                                                               |
| - Vid fjärde episoden      | Avsluta behandlingen<br>permanent                                     | Inte tillämbart                                                    |
| • Grad 3                   |                                                                       |                                                                    |
| - Vid första episoden      | Avbryt behandlingen<br>tills<br>biverkningarna avtar<br>till grad 0-1 | 75 %                                                               |
| - Vid andra episoden       |                                                                       | 50 %                                                               |
| - Vid tredje episoden      | Avsluta behandlingen<br>permanent                                     | Inte tillämbart                                                    |
| • Grad 4                   |                                                                       |                                                                    |
| - Vid första episoden      | Avsluta behandlingen<br>permanent<br><i>eller</i>                     | 50 %                                                               |

| Toxicitet<br>Grad*   | Dosjusteringar inom<br>en<br>behandlingscykel                                                                                             | Dosjustering till<br>nästa cykel/dos<br>(% av startdosen) |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                      | om läkaren bedömer<br>fortsättning vara det<br>bästa för patienten,<br>avbryt behandlingen<br>tills biverkningarna<br>avtar till grad 0-1 |                                                           |
| - Vid andra episoden | Avsluta behandlingen<br>permanent                                                                                                         | Inte tillämbart                                           |

### *Capecitabine Accord 300 mg filmdragerade tabletter*

Tabell 4 Dosjusteringsschema för kapecitabin (3-veckors cykel eller som kontinuerlig behandling).

|                             | Dosnivå 1250 mg/m <sup>2</sup> (två gånger dagligen) |                                                                                                                                                     |        |        |                                                        |                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                             | Full dos<br>1250<br>mg/m <sup>2</sup>                | Antal 150 mg tabletter, 300<br>mg tabletter och/eller 500<br>mg tabletter per administrer<br>ing (varje administrering ska<br>ges morgon och kväll) |        |        | Reducer<br>ad dos<br>(75%)<br>950<br>mg/m <sup>2</sup> | Reducer<br>ad dos<br>(50%)<br>625<br>mg/m <sup>2</sup> |
| Kroppsyta (m <sup>2</sup> ) | Dos per<br>administ<br>rering<br>(mg)                | 150 mg                                                                                                                                              | 300 mg | 500 mg | Dos per<br>administ<br>rering<br>(mg)                  | Dos per<br>administ<br>rering<br>(mg)                  |
| ≤ 1,26                      | 1500                                                 | -                                                                                                                                                   | -      | 3      | 1150                                                   | 800                                                    |
| 1,27 - 1,38                 | 1650                                                 | 1                                                                                                                                                   | -      | 3      | 1300                                                   | 800                                                    |

|                |      |   |   |   |      |      |
|----------------|------|---|---|---|------|------|
| 1,39 -<br>1,52 | 1800 | - | 1 | 3 | 1450 | 950  |
| 1,53 -<br>1,66 | 2000 | - | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 1,67 -<br>1,78 | 2150 | 1 | - | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79 -<br>1,92 | 2300 | - | 1 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93 -<br>2,06 | 2500 | - | - | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07 -<br>2,18 | 2650 | 1 | - | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19         | 2800 | - | 1 | 5 | 2150 | 1450 |

\* 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 Varningar och försiktighet.

#### *Hematologiska biverkningar:*

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

*Dosjusteringar på grund av biverkningar när kapecitabin används i en 3-veckors cykel i kombination med andra läkemedel:*

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

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

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

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

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

*Dosjusteringar på grund av biverkningar då kapecitabin ges som kontinuerlig behandling i kombination med andra läkemedel:*

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

## *Dosjusteringar för särskilda patientgrupper:*

### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockcroft and Gault] före behandlingen). Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 50 ml/min före behandling) är högre än i totalpopulationen. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling, rekommenderas en dosreduktion till 75 % för en startdos av 1250 mg/m<sup>2</sup>. För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling krävs ingen dosreduktion för en startdos av 1000 mg/m<sup>2</sup>. 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 Capecitabine Accord sättas ut. Dessa rekommendationer på dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion gäller både vid monoterapi och kombinationsbehandling (se också avsnitt "Äldre" nedan).

### *Äldre:*

Under behandling med kapecitabin i monoterapi behövs ingen justering av startdosen. Emellertid var behandlingsrelaterade grad 3 eller 4 biverkningar vanligare hos  $\geq 60$  år gamla patienter jämfört med yngre patienter.

När kapecitabin användes i kombination med andra läkemedel upplevde äldre patienter ( $\geq 65$  år) fler biverkningar av grad 3 och grad 4, inklusive biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts, jämfört med yngre patienter. Noggrann övervakning av  $\geq 60$  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 Farmakodynamik). För patienter som är 60 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 75 % ( $950 \text{ mg/m}^2$  två gånger dagligen) Om inga biverkningar observeras hos  $\geq 60$  år gamla patienter, som behandlas med en reducerad startdos av Capecitabine Accord i kombination med docetaxel, kan kapecitabin-dosen försiktigt ökas till  $1250 \text{ mg/m}^2$  två gånger dagligen.

### *Pediatrik population:*

Det finns ingen relevant användning av kapecitabin för en pediatrik population vid indikationerna kolon-, kolorektal-, ventrikel- och bröstcancer.

### *Administrationssätt*

Capecitabine Accord filmdragerade tabletter bör sväljas hela med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid. Capecitabine Accord filmdragerade tabletter ska inte krossas eller delas.

## Varningar och försiktighet

### *Dosbegränsande biverkningar*

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

### *Diarré*

Patienter med allvarlig diarré skall övervakas noggrant och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade.

Standardbehandling mot diarré (t ex loperamid) kan övervägas i dessa fall- NCIC grad 2 diarré definieras som en ökning med 4 till 6 avföringar/dag eller nattliga avföringar, grad 3 diarré som en ökning med 7 till 9 avföringar/dag eller inkontinens och malabsorption. Grad 4 diarré innebär en ökning med  $\geq 10$  avföringar/dag eller blodig diarré eller behov av parenteral vätsketillförsel. Dosreduktion ska genomföras vid behov (se avsnitt Dosering).

### *Dehydrering*

Dehydrering bör förhindras eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar eller diarré kan snabbt bli dehydrerade. Dehydrering kan orsaka akut njursvikt, särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller när kapecitabin ges samtidigt med kända nefrotoxiska läkemedel. Akut njursvikt till följd av dehydrering kan vara potentiellt fatal. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar skall kapecitabin-behandlingen omedelbart avbrytas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen får inte återupptas förrän patienten är rehydrerad och

förekommande orsaker har korrigerats eller kontrollerats. Tillämpade dosjusteringar bör om nödvändigt göras på grund av den bakomliggande biverkningen (se avsnitt Dosering).

### *Hand-fot-syndromet*

Hand-fot-syndromet (också känt som hand-fot hudreaktion eller palmar-plantar erytrodysestesi eller av kemoterapi inducerat akutt 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-fotsyndromet innebär smärtsamt erytem och svullnad i händer och/eller fötter och/eller obehag som påverkar patientens dagliga aktiviteter.

Grad 3 av hand-fotsyndromet innebär vätskande hudfjällning, ulceration, brännande och svår smärta i händer och/eller fötter och/eller allvarligt obehag som leder till att patienten inte kan arbeta eller utföra sina dagliga aktiviteter. Kvarstående eller allvarligt hand-fotsyndrom (grad 2 eller högre) kan eventuellt leda till förlust av fingeravtryck vilket kan påverka identifieringen av patienten. Om grad 2 eller 3 av hand-fotsyndromet uppstår skall kapecitabin-administreringen avbrytas tills denna biverkan upphör eller avklingar i intensitet till grad 1. Vid grad 3 av hand-fotsyndromet skall påföljande kapecitabin-doser minskas. När kapecitabin och cisplatin används i kombination rekommenderas inte användning av vitamin B6 (pyridoxin) försymtomatisk eller sekundär profylaktisk behandling av hand-fotsyndromet, eftersom publicerade rapporter anger att det kan minska effekten av cisplatin. Det finns vissa belegg för att dexpanthenol är effektivt som profylax mot hand-fotsyndrom hos patienter som behandlas med Capecitabine Accord.

### *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 koronarkärslsjukdom. Hjärtarytmier (inkluderande ventrikelflimmer, torsade de pointes och bradykardi), angina pectoris, hjärtinfarkt, hjärtsvikt och kardiomyopati har rapporterats hos patienter som behandlats med kapecitabin. Försiktighet måste iakttas för patienter med en anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom, arytmier och angina pectoris (se avsnitt Biverkningar).

### *Hypo- och hyperkalcemi*

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

### *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 Biverkningar).

### *Diabetes mellitus eller elektrolytrubbningar*

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

### *Antikoagulation med kumarinderivat*

I en singeldos interaktionsstudie med warfarin, sågs ett signifikant ökat medelvärde av AUC (+57 %) för S-warfarin. Dessa resultat tyder på en interaktion, som förmodligen beror på en inhibering av cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet av kapecitabin. Patienter som får Capecitabine Accord och orala antikoagulantia av kumarintyp samtidigt bör ha sitt antikoagulationssvar (INR eller protrombintid) noggrant kontrollerat och dosen av antikoagulantia justerad därefter (se avsnitt 4 Interaktioner).

### *Brivudin*

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

### *Försämrad leverfunktion*

Då säkerhets- och effektdata hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas bör användning av kapecitabin noggrant övervakas hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, oberoende av förekomst av levermetastaser. Om läkemedelsrelaterade bilirubinstegringar på  $> 3,0 \times \text{ULN}$  över gränsen för normalvärdet eller behandlingsrelaterade transaminasstegringar (ALAT, ASAT) på  $> 2,5 \times \text{ULN}$  över gränsen för normalvärdet inträffar, ska administreringen av kapecitabin

avbrytas. Behandlingen med kapecitabin i monoterapi kan återupptas när bilirubin minskat till  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  över gränsen för normalvärdet eller transaminaserna minskat till  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  över 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 Dosering och Kontraindikationer)

### *Dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)-brist*

I sällsynta fall har oväntad, svår toxicitet (t ex stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet) i samband med 5-FU tillskrivits en brist på DPD-aktivitet.

Patienter med med låg eller avsaknad aktivitet av DPD, ett enzym involverat i nedbrytning av fluorouracil, löper en ökad risk för svåra, livshotande eller fatala biverkningar orsakade av fluorouracil. Trots att DPD-brist inte kan definieras exakt är det känt att patienter med vissa homozygota eller vissa sammansättningar heterozygota mutationer i *DPYD* genloкус, (t ex *DPYD*\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 varianter), vilka kan orsaka total eller nästan total avsaknad av DPD enzymatisk aktivitet (som bestämts genom laboratorieanalyser), har störst risk för livshotande eller fatal toxicitet och bör inte behandlas med Capecitabine Accord (se avsnitt Kontraindikationer). Ingen dos har visats vara säker för patienter med total avsaknad av DPD-aktivitet.

Patienter med vissa heterozygotiska *DPYD*-varianter (inkluderande *DPYD*\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T och

c.1236G>A/HapB3-varianter) har visats ha en förhöjd risk för svår toxicitet när de behandlas med kapecitabin.

Frekvensen av den heterozygotiska gentypen DPYD\*2A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1 %, 1,1% för c.2846A>T, 2,6-6,3 % för c.1236G>A/HapB3 varianter och 0,07 till 0,1% för c.1679T>G. Genotypning för dessa alleler rekommenderas för att identifiera patienter med förhöjd risk för svår toxicitet. Information om frekvens för dessa DPYD-varianter hos andra populationer än kaukasier är begränsad. Det kan inte uteslutas att andra sällsynta varianter också kan förknippas med en förhöjd risk för svår toxicitet.

För patienter med partiell DPD-brist (såsom hos de med heterozygota mutationer i *DPYD* genen) och där fördelarna med Capecitabine Accord anses överväga riskerna (med beaktande av lämpligheten av en annan icke-fluoropyrimidin kemoterapeutisk behandlingsregim), ska dessa patienter behandlas med yttersta försiktighet och täta kontroller med dosjustering enligt toxicitet. En reduktion av startdosen hos dessa patienter kan övervägas för att undvika allvarlig toxicitet. Det finns otillräckligt med data för att rekommendera en specifik dos hos patienter med partiell DPD-aktivitet som mätts med ett specifikt test. Det har rapporterats att DPYD\*2A, c.1679T>G varianterna ledde till en större minskning av enzymatisk aktivitet än de andra varianterna med en högre risk för biverkningar. För närvarande är det osäkert vilka konsekvenser en reducerad dos har på effekten. Vid frånvaro av allvarlig toxicitet kan dosen därför ökas medan patienten övervakas noggrant.

Patienter som har testats negativt för ovan nämnda alleler kan ändå löpa risk för svåra biverkningar.

Hos patienter med okänd DPD-brist som behandlas med kapecitabin, samt hos de patienter som testats negativt för specifika *DPYD*-varianter, kan livshotande toxicitet som yttrar sig som akut överdosering uppkomma (se avsnitt Överdoserings). Vid fall av akut toxicitet av grad 2–4 måste behandlingen avbrytas omedelbart. Permanent avslutande av behandlingen bör övervägas baserat på klinisk bedömning av toxicitetens insättande, varaktighet och svårighetsgraden av den observerade toxiciteten.

### *Oftalmologiska komplikationer*

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

### *Svåra hudreaktioner*

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

### *Hjälpämnen*

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

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Capecitabine Accord filmdragerade tabletter ska inte krossas eller delas. Om patient eller vårdgivare exponeras för antingen krossade eller delade tabletter kan biverkningar förekomma (se avsnitt Biverkningar).

## **Interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### *Interaktioner med andra läkemedel*

#### *Brivudin*

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

#### *Cytokrom P-450 2C9 substrat*

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

### *Antikoagulantia av kumarintyp*

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

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

### *Fenytoin*

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

### *Folinsyra/folsyra*

En kombinationsstudie med kapecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken

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

### *Antacida*

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

### *Allopurinol*

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

### *Interferon alfa*

MTD för kapecitabin var 2 000 mg/m<sup>2</sup> dagligen i kombination med interferon alfa-2a (3 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) jämfört med 3 000 mg/m<sup>2</sup> dagligen när kapecitabin användes ensamt.

### *Strålning*

MTD för kapecitabin i monoterapi med intermittent behandling är 3 000 mg/m<sup>2</sup> per dag, medan MTD för kapecitabin i kombination med strålning vid rektalcancer, antingen med ett kontinuerligt doseringsschema eller en daglig dosering måndag till fredag under 6-veckors strålningsbehandling, är 2 000 mg/m<sup>2</sup> per dag.

### *Oxaliplatin*

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

### *Bevacizumab*

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

### *Födoämnesinteraktion*

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

## **Graviditet**

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

### *Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor*

Fertila kvinnor bör avrådas att bli gravida under behandling med kapecitabin. Om patienten blir gravid under behandling med kapecitabin måste patienten upplysas om de potentiella riskerna för fostret. En effektiv preventivmetod ska användas under behandlingen och i 6 månader efter den sista dosen med kapecitabin.

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

## **Amning**

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

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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

## **Biverkningar**

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

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

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.

### *Sammanställning av biverkningar i tabellform*

De biverkningar som av prövaren bedömts vara möjligt, troligt eller avlägset relaterade till administrering av kapecitabin är listade i tabell 5 för kapecitabin givet som monoterapi och i tabell 6 för kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer. Biverkningarna är indelade i följande frekvensintervall: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) sällsynta

( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

### *Kapecitabin i monoterapi*

Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin i monoterapi baserat på en poolad analys av säkerhetsdata från tre större studier som inkluderade över 1900 patienter (studie M66001, SO14695 och SO14796). Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp enligt den totala incidensen från den poolade analysen.

Tabell 5 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi

| Organsystem                   | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer | -                                   | Herpesvirusinfektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion | Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit,                                           |                                                                                |

| Organsystem                                             | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i> | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                                     |                              | Oral candidiasis,<br>Influensa,<br>Gastroenterit,<br>Svampinfektion,<br>Infektion,<br>Tandabscess   |                                                                                |
| <i>Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad</i> | -                                   | -                            | Lipom                                                                                               |                                                                                |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>                          | -                                   | Neutropeni,<br>Anemi         | Febril neutropeni,<br>Pancytopeni,<br>Granulocytopeni, Trombocytopeni,<br>Leukopeni,                |                                                                                |

| Organsystem              | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i> | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                          |                                     |                              | Hemolytisk anemi,<br>Förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio)/förlängd protrombintid        |                                                                                |
| Immunsystemet            | -                                   | -                            | Hypersensitivitet                                                                                   | Angioödem(sällsynt)                                                            |
| Metabolism och nutrition | Anorexi                             | Dehydrering, Viktnedgång     | Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi                                |                                                                                |
| Psykiska störningar      | -                                   | Sömnlöshet, Depression       | Förvirringstillstånd, Panikattack,                                                                  |                                                                                |

| Organsystem                               | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                                   | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i>        | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                     |                                                                                | Sänkt stämningsläge,<br>Minskad libido                                                                     |                                                                                |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | -                                   | Huvudvärk,<br>Letargi,<br>Yrsel,<br>Paraestesi,<br>Dysgeusi (smakrubbnin<br>g) | Afasi,<br>Försämrat minne,<br>Ataxi,<br>Synkopé,<br>Balansrubbning,<br>Känslrubbning,<br>Perifer neuropati | Toxisk leukoencefalopati<br>(mycket sällsynt)                                  |
| <i>Ögon</i>                               | -                                   | Ökat tårflöde,<br>Konjunktivit,<br>Ögonirritation                              | Försämrad synskärpa,<br>Diplopi                                                                            | Lacrimalis ductus stenosis<br>(förträngning av tårkanalen) (sällsynt),         |

| Organsystem          | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i> | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i>           | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i>                                                     |
|----------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                     |                              |                                                                                                               | korneal påverkan (sällsynt), keratit (sällsynt), punktuell keratit (sällsynt)                                                      |
| Öron och balansorgan | -                                   | -                            | Vertigo, Öronvärk                                                                                             |                                                                                                                                    |
| Hjärtat              | -                                   | -                            | Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi/infarkt, Förmaksflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, | Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), torsade de pointes (sällsynt), bradykardi (sällsynt), vasospasm (sällsynt) |

| Organsystem                             | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>             | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                                     |                                          | Hjärtklappning                                                                                      |                                                                                |
| <i>Blodkärl</i>                         | -                                   | Tromboflebit                             | Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla                    |                                                                                |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | -                                   | Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré        | Lungemboli, Pneumotorax, Hemoptys, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné                                |                                                                                |
| <i>Magtarmkanalen</i>                   | Diarré,                             | Gastrointestinal blödning, Förstoppning, | Tarmobstruktion, Ascites, Enterit,                                                                  |                                                                                |

| Organsystem                    | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i>         | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                  | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i>                            | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|--------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                | Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta | Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet | Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastro-esofageal refluxsjukdom, Kolit, Blod i avföringen |                                                                                |
| <i>Lever och gallvägar</i>     | -                                           | Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden             | Gulsot                                                                                                                         | Leversvikt (sällsynt), kolestatisk hepatit (sällsynt)                          |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Hand-fot-syndromet                          | Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud,                         | Blåsor, Hudulceration, Hudutslag,                                                                                              | Kutan lupus erythematosus (sällsynt), svåra                                    |

| Organsystem                           | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                                                                      | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i>                                         | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i>                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | (palmar-planter erytrodysestesi)**  | Klåda, Hyperpigmentering, Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatitis, Rubbning i pigmenteringer, Nagelförändringar | Urtikaria, Fotosensitivitetsreaktioner, Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura, Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome) | hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt Varningar och försiktighet) |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | -                                   | Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi                                                                         | Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletalt stelhet,                                                                        |                                                                                                                                      |

| Organsystem                                                 | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                      | Mindre vanlig<br><i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/Mycket sällsynt<br><i>(Erfarenheter efter marknadsintroduktionen)</i> |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                     |                                                   | 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                 |                                                                                |

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

### *Kapecitabin i kombinationsbehandling*

Tabell 6 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanlig eller vanlig) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna och adderades endast då de observerats **i tillägg** till de biverkningar som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** jämfört med kapecitabin monoterapi (se tabell 5). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för kapecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för kapecitabin i monoterapi eller kapecitabin för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé).

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

Tabell 6 Sammanfattning av relaterade biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade med kapecitabin i kombinationsbehandling i tillägg till dem som observerats för

kapecitabin monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än kapecitabin monoterapi

| <b>Organsystem</b>                        | <b>Mycket vanlig<br/><i>Alla grader</i></b>                                      | <b>Vanlig<br/><i>Alla grader</i></b>                                                                                                            | <b>Sällsynt/Mycket<br/>sällsynt<br/><i>(Erfarenheter<br/>efter<br/>marknadsintrod<br/>uktionen)</i></b> |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektioner och i<br/>nfestationer</i> | -                                                                                | Herpes zoster,<br>urinvägsinfektio<br>n,<br>oral candidiasis,<br>övre luftvägsinf<br>ektion,<br>rinit, influensa,<br>+infektion, oral<br>herpes |                                                                                                         |
| <i>Blodet och lymf<br/>systemet</i>       | +Neutropeni, +l<br>eukopeni,<br>+anemi, +neutr<br>open feber, tro<br>mbocytopeni | Benmärgsdepre<br>ssion, +febril ne<br>utropeni                                                                                                  |                                                                                                         |
| <i>Immunsystemet</i>                      | -                                                                                | Överkänslighet                                                                                                                                  |                                                                                                         |
| <i>Metabolism och<br/>nutrition</i>       | Minskad aptit                                                                    | Hypokalemi, hy<br>pomagnesemi,<br>hypokalcemi, hy<br>perglykemi                                                                                 |                                                                                                         |
| <i>Psykiska<br/>störningar</i>            | -                                                                                | Sömnrubbning,<br>ångest                                                                                                                         |                                                                                                         |

| Organsystem                                              | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i>                                                                      | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                                          | Sällsynt/Mycket<br>sällsynt<br><i>(Erfarenheter<br/>efter<br/>marknadsintrod<br/>uktionen)</i> |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Centrala och perifer<br/>nervsystemet</i>             | Parestesi,<br>dysestesi,<br>perifer neuropati,<br>perifer känselnerv<br>uropati, dysgeu<br>si, huvudvärk | Neurotoxicitet, t<br>remor, neuralgi,<br>överkänslighetsr<br>eaktioner, hype<br>stesi |                                                                                                |
| <i>Ögon</i>                                              | Ökad mängd<br>tårvätska                                                                                  | Synstörning,<br>torra ögon,<br>smärta i ögonen<br>, försämrad syn,<br>dimsyn          |                                                                                                |
| <i>Öron och<br/>balansorgan</i>                          | -                                                                                                        | Tinnitus,<br>hörselnedsättni<br>ng                                                    |                                                                                                |
| <i>Hjärtat</i>                                           | -                                                                                                        | Förmaksflimmer<br>, hjärtinfarkt                                                      |                                                                                                |
| <i>Blodkärl</i>                                          | Ödem i nedre e<br>xtremiteter, hyp<br>ertoni, <sup>+</sup> embolis<br>m och trombos                      | Rodnad, hypoto<br>ni, hypertensiv<br>kris,<br>blodvallningar, f<br>lebit              |                                                                                                |
| <i>Andningsvägar,<br/>bröstkorg och m<br/>ediastinum</i> | Halsont, farynx-<br>dysestesi                                                                            | Hicka,<br>faryngolaryngea<br>l smärta,                                                |                                                                                                |

| Organsystem                    | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                                                                                                                                                                                                 | Sällsynt/Mycket<br>sällsynt<br><i>(Erfarenheter<br/>efter<br/>marknadsintrod<br/>uktionen)</i> |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                     | dysfoni                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                |
| <i>Magtarmkanalen</i>          | 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 |                                                                                                |
| <i>Lever och gallvägar</i>     | -                                   | Onormal leverfunktion                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Alopeci, nagelpåverkan              | Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar                                                                                                                                                             |                                                                                                |
|                                |                                     |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                |

| <b>Organsystem</b>                                                                      | <b>Mycket vanlig<br/><i>Alla grader</i></b>                | <b>Vanlig<br/><i>Alla grader</i></b>                                                                                                                                                                                                      | <b>Sällsynt/Mycket<br/>sällsynt<br/><i>(Erfarenheter<br/>efter<br/>marknadsintrod<br/>uktionen)</i></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Muskuloskeletal<br/>a systemet och<br/>bindväv</i>                                   | Myalgi, artralgi,<br>smärta i<br>extremiteter              | Smärta i<br>käkarna,<br>muskelkramper,<br>trismus,<br>muskelsvaghet                                                                                                                                                                       |                                                                                                         |
| <i>Njurar och<br/>urinvägar</i>                                                         |                                                            | Hematuri, protei<br>nuri, sänkt<br>kreatinin-cleara<br>nce, dysuri                                                                                                                                                                        | Akut njursvikt til<br>l följd av dehydr<br>ering (sällsynt)                                             |
| <i>Allmänna<br/>symtom<br/>och/eller<br/>symtom vid<br/>administrerings<br/>stället</i> | Pyrexia, svaghet,<br>+letargi,<br>temperaturintol<br>erans | Slemhinneinfla<br>mmation,<br>smärta i extremi<br>teter, värk,<br>frossbrytningar,<br>bröstsmärta,<br>influenسالiknand<br>e sjukdom, +febr<br>er,<br>infusionsrelater<br>ad reaktion,<br>reaktion vid<br>injektionsstället,<br>smärta vid |                                                                                                         |

| Organsystem                                                                | Mycket vanlig<br><i>Alla grader</i> | Vanlig<br><i>Alla grader</i>                         | Sällsynt/Mycket<br>sällsynt<br><i>(Erfarenheter<br/>efter<br/>marknadsintrod<br/>uktionen)</i> |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |                                     | infusionsstället,<br>smärta vid<br>injektionsstället |                                                                                                |
| <i>Skador och<br/>förgiftningar<br/>och behandlings<br/>komplikationer</i> | -                                   | Kontusion                                            |                                                                                                |

<sup>+</sup> 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 (HFS) (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

Vid en kapecitabindos på 1250 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 53 % till 60 % av HFS av alla grader i studier med kapecitabin i monoterapi (inkluderande studier vid adjuvant terapi vid koloncancer, behandling av metastaserad kolorektalcancer och behandling av bröstcancer) och en frekvens på 63 % sågs för gruppen behandlad med kapecitabin/docetaxel vid behandling av metastaserad bröstcancer.

Vid en kapecitabindos på 1000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 22 % till 30 % av HFS av alla grader med kapecitabin i kombinationsterapi.

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

#### *Diarré (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

Kapecitabin kan inducera förekomsten av diarré, vilket har observerats hos upp till 50 % av patienterna.

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

### *Kardiotoxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

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

### *Encefalopati*

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

### *Exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter*

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

### *Särskilda patientgrupper*

#### *Äldre (se avsnitt Dosering)*

En analys av säkerhetsdata hos patienter  $\geq 60$  år som behandlats med kapecitabin i monoterapi och en analys på patienter som behandlats med kombinationen kapecitabin och docetaxel visade en högre incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 och 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar jämfört

med patienter < 60 års ålder. Patienter  $\geq$  60 år gamla som behandlades med kapecitabin plus docetaxel hade även fler tidiga avbrott från behandlingen på grund av biverkningar jämfört med < 60 år gamla patienter.

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

### *Kön*

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

### *Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik):*

En analys av säkerhetsdata på patienter behandlade med kapecitabin i monoterapi (kolorektalcancer) med nedsatt njurfunktion före behandling visade en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 jämfört med patienter med normal njurfunktion (36 % för patienter utan nedsatt njurfunktion n=268, mot 41 % med lätt n=257 respektive 54 % med måttligt n=59, nedsatt njurfunktion) (se avsnitt Farmakokinetik). 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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.

## **Farmakodynamik**

Kapecitabin är ett icke-cytotoxiskt fluoropyrimidinkarboxamat, som är en oralt given prekursor till den cytotoxiska substansen 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin aktiveras genom flera enzymatiska steg (se avsnitt Farmakokinetik). Det enzym som är involverat i den slutliga omvandlingen till 5-FU, tymidininfosforylas (ThyPase), finns i tumörvävnad, men också, vanligtvis i lägre

nivåer, i frisk vävnad. I humana cancer xenograft-modeller har visats en synergistisk effekt av kapecitabin i kombination med docetaxel, vilket kan relateras till uppregleringen av tymidinfosforylas av docetaxel.

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

### *Koloncancer och kolorektalcancer:*

#### *Adjuvant monoterapi med kapecitabin vid koloncancer*

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1987 patienter till behandling med kapecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  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:  $20 \text{ mg/m}^2$  leukovorin intravenöst följt av  $425 \text{ mg/m}^2$  5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Kapecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensintervall 0,80-1,06). I populationen som

omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av kapecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad hazard ratios på 0,88 (95 % konfidensintervall 0,77 – 1,01;  $p = 0,068$ ) respektive 0,86 (95 % konfidensintervall 0,74 – 1,01;  $p = 0,060$ ). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox analys visades överlägsenhet för kapecitabin jämfört med bolus 5-FU/LV. Följande faktorer var för-specificerade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att kapecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 0,849; 95% konfidensintervall 0,739 - 0,976;  $p = 0,0212$ ), så väl som för överlevnad (hazard ratio 0,828; 95 % konfidensintervall 0,705 - 0,971;  $p = 0,0203$ ).

### *Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer*

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

71 % för XELOX jämfört med 67% för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95 % KI=[0,67; 0,92];  $p=0,0024$ ) för XELOX jämfört med 5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95 % KI=[0,72; 1,05];  $p=0,1486$ ) vilket innebär en 13 % reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78 % för XELOX jämfört med 74 % för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21 %) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9 %) hos "intent-to-treat"-populationen.

#### *Monoterapi med kapecitabin vid metastaserad kolorektalcancer*

Data från två identiskt designade, multicenter, randomiserade, kontrollerade fas III kliniska prövningar (SO14695; SO14796) stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad kolorektalcancer. I dessa studier randomiserades 603 patienter till behandling med kapecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  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:  $20 \text{ mg/m}^2$  leukovorin intravenöst följt av  $425 \text{ mg/m}^2$  intravenöst bolus 5-FU, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 25,7% (kapecitabin) jämfört med 16,7 % (Mayo regim);  $p<0,0002$ . Mediantiden till progression var 140 dagar (kapecitabin) jämfört med 144 dagar (Mayo regim). Medianöverlevnaden var 392 dagar (kapecitabin) jämfört med 391 dagar (Mayo regim). För närvarande finns inga jämförande data

tillgängliga på kapecitabini monoterapi vid kolorektalcancer jämfört med kombinationsregimer givet som första linjens behandling.

*Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer*

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del i vilken 1401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 7 för behandlingsregimer.

Tabell 7 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

|                                                | <b>Behandling</b> | <b>Startdos</b>                                                                            | <b>Schema</b>                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>eller<br>FOLFOX-4 +<br>Bevacizumab | Oxaliplatin       | 85 mg/m <sup>2</sup> intravenöst 2 tim                                                     | Oxaliplatin på dag 1, varannan vecka<br>Leukovorin på dag 1 och 2, varannan vecka<br>5-fluorouracil intravenöst bolus/<br>5-fluorouracil intravenöst bolus/i |
|                                                | Leukovorin        | 200 mg/m <sup>2</sup> intravenöst 2 tim                                                    |                                                                                                                                                              |
|                                                | 5-Fluorouracil    | 400 mg/m <sup>2</sup> intravenöst bolus, följt av 600 mg/m <sup>2</sup> intravenöst 22 tim |                                                                                                                                                              |
|                                                |                   |                                                                                            |                                                                                                                                                              |

|                                                                   | Behandling                | Startdos                                         | Schema                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                           |                                                  | nfusion, vardera på dag 1 och 2, varannan vecka                                                                               |
|                                                                   | Placebo eller Bevacizumab | 5 mg/kg intravenöst 30-90 min                    | Dag 1, före FOLFOX-4, varannan vecka                                                                                          |
| XELOX eller XELOX+ Bevacizumab                                    | Oxaliplatin               | 130 mg/m <sup>2</sup> intravenöst 2 tim          | Oxaliplatin på dag 1, var tredje vecka<br>Kapecitabin oralt två gånger dagligen i 2 veckor (följt av 1 vecka utan behandling) |
|                                                                   | Kapecitabin               | 1000 mg/m <sup>2</sup> oralt två gånger dagligen |                                                                                                                               |
|                                                                   | Placebo eller Bevacizumab | 7,5 mg/kg intravenöst 30-90 min                  | Dag 1, före XELOX, var tredje vecka                                                                                           |
| 5-Fluorouracil: intravenös 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 8). Resultaten indikerar att XELOX är likvärdigt med FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 8). En jämförelse mellan XELOX plus bevacizumab jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab var en förspecifierad exploratorisk analys. I denna jämförelse av behandlingssubgrupper var XELOX plus bevacizumab likvärdigt jämfört med FOLFOX-4 plus bevacizumab avseende progressionsfri

överlevnad (hazard ratio 1,01; 97,5 % KI 0,84-1,22). Medianuppföljningen vid tiden för den primära analysen i "intent-to-treat" populationen var 1,5 år; data från analyser efter ytterligare 1 års uppföljning är också inkluderade i tabell 8. Analysen av PFS under pågående behandling bekräftade emellertid inte resultaten från den generella PFS- och OS-analysen: hazard ratio för XELOX jämfört med FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % KI 1,07-1,44. Även om känslighetsanalyser visar att skillnader i behandlingsschema och tidpunkten för utvärdering av tumören påverkar PFS-analysen under pågående behandling, har en fullständig förklaring till detta resultat inte hittats.

Tabell 8 Viktiga effektresultat för "non-inferiority" analysen av studie NO16966

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

| PRIMÄR ANALYS                         |                                 |     |                      |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----|----------------------|
| YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING         |                                 |     |                      |
| Population                            | Mediantid till händelse (dagar) |     | HR (97,5 % KI)       |
| Parameter: Progressionsfri överlevnad |                                 |     |                      |
| EPP                                   | 242                             | 259 | 1,02 (0,92;<br>1,14) |
| ITT                                   | 244                             | 259 | 1,01 (0,91;<br>1,12) |
| Parameter: Överlevnad                 |                                 |     |                      |
| EPP                                   | 600                             | 594 | 1,00 (0,88;<br>1,13) |
| ITT                                   | 602                             | 596 | 0,99 (0,88;<br>1,12) |

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

I en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) studerades effekten av användningen av kapecitabin vid en startdos av 1000 mg/m<sup>2</sup> i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) och i tredje linjen kombination med kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar) med oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 14 dagar)

kombinerat med irinotekan ( $250 \text{ mg/m}^2$  på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen med kapecitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$  två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$  på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid för progressionsfri överlevnad i "intent-to-treat"-populationen 5,8 månader (95 % KI 5,1 - 6,2 månader) för kapecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % KI 7,0 - 8,3 månader;  $p=0,0002$ ) för XELIRI. Detta var kopplat till en ökad förekomst av gastrointestinal toxicitet och neutropeni under första linjens behandling med XELIRI (26 % för XELIRI och 11 % för första linjens behandling med kapecitabin).

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

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

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

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

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämförde FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad

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

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

(7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Behandlingssvaren efter en genomsnittlig uppföljningstid av studiepopulationen på 26,2 månader visas nedan:

Tabell 9 Viktiga effektnresultat för AIO KRK studien

|                                                          | <b><i>XELOX + bevaci<br/>zumab<br/>(ITT: n=127)</i></b> | <b><i>Modifierad XELI<br/>RI + bevacizum<br/>ab<br/>(ITT: n=120)</i></b> | <b><i>Hazard ratio<br/>95 % KI<br/>p-värde</i></b> |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b><i>Progressionsfri överlevnad efter 6 månader</i></b> |                                                         |                                                                          |                                                    |
| <b><i>ITT<br/>95 % KI</i></b>                            | <b><i>76 %<br/>69 - 84 %</i></b>                        | <b><i>84 %<br/>77 - 90 %</i></b>                                         | <b><i>-</i></b>                                    |
| <b><i>Median progressionsfri överlevnad</i></b>          |                                                         |                                                                          |                                                    |
| <b><i>ITT<br/>95 % KI</i></b>                            | <b><i>10,4 månader<br/>9 - 12,0</i></b>                 | <b><i>12,1 månader<br/>10,8 - 13,2</i></b>                               | <b><i>0,93<br/>0,82 - 1,07<br/>p=0,30</i></b>      |
| <b><i>Medianöverlevnad</i></b>                           |                                                         |                                                                          |                                                    |
| <b><i>ITT<br/>95 % KI</i></b>                            | <b><i>24,4 månader<br/>19,3 - 30,7</i></b>              | <b><i>25,5 månader<br/>21,0 - 31,0</i></b>                               | <b><i>0,90<br/>0,68 -1,19<br/>p=0,45</i></b>       |

### *Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer*

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-III prövning (NO16967) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. I denna studie randomiserades 627 patienter med metastaserad kolorektalcancer, som tidigare fått behandling med irinotekan i kombination med en fluoropyrimidinbehandling som första linjens terapi, till behandling med XELOX eller FOLFOX-4. För doseringsschema för XELOX och

FOLFOX-4 (utan tillägg av placebo eller bevacizumab), se tabell 7. XELOX visade sig vara likvärdigt (non-inferior) till FOLFOX-4 avseende progressionsfri överlevnad i per-protokoll populationen och "intent-to-treat"-populationen (se tabell 10). Resultaten indikerar att XELOX motsvarar FOLFOX-4 avseende överlevnad (se tabell 10). 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 10.

Tabell 10 Viktiga effektresultat för "non-inferior" analys av studie NO16967

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

| PRIMÄR ANALYS                                |     |     |                      |
|----------------------------------------------|-----|-----|----------------------|
|                                              |     |     | (95 % KI)            |
| <b>Parameter: Progressionsfri överlevnad</b> |     |     |                      |
| PPP                                          | 154 | 166 | 1,04 (0,87;<br>1,24) |
| ITT                                          | 143 | 146 | 0,97 (0,83;<br>1,14) |
| <b>Parameter: Överlevnad</b>                 |     |     |                      |
| PPP                                          | 393 | 402 | 1,05 (0,88;<br>1,27) |
| ITT                                          | 363 | 382 | 1,02 (0,86;<br>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 Capecitabine Accord som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (ML17032). I denna studie randomiserades 160 patienter till behandling med kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod) och cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timmars infusion var tredje vecka). Totalt 156 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> per dag, kontinuerlig infusion dag 1 och 5 var tredje vecka) och cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timmars infusion dag 1 var tredje vecka). I per-protokollanalysen var Capecitabine Accord i kombination med cisplatin likvärdig (non-inferior) med 5-FU i kombination med cisplatin med avseende på progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63-1,04). Medianvärdet för

progressionsfri överlevnad var 5,6 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 5,0 månader (5-FU + cisplatin). Hazard ratio för överlevnad var likvärdigt med hazard ratio för progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Medianöverlevnaden var 10,5 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 9,3 månader (5-FU + cisplatin).

Data från en randomiserad multicenter fas III-studie, som jämförde kapecitabin med 5-FU och oxaliplatin med cisplatin hos patienter med avancerad ventrikelcancer, stödjer användningen av Capecitabine Accord 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 ( $50 \text{ mg/m}^2$  som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin ( $60 \text{ mg/m}^2$  som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka) och 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- ECX: epirubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$  som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin ( $60 \text{ mg/m}^2$  som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och Capecitabine Accord ( $625 \text{ mg/m}^2$  två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).
- EOF: epirubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$  som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$  som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).

- EOX: epirubicin ( $50 \text{ mg/m}^2$  som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$  som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och Capecitabine Accord ( $625 \text{ mg/m}^2$  två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).

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

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

#### *Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys*

En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stödjer att kapecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande kapecitabin och 3047 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95% KI: 671; 745) hos patienter

behandlade med regimer innehållande kapecitabin och 683 dagar (95% KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Hazard ratio för överlevnad var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande kapecitabin är överlägsna behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

### *Bröstcancer:*

#### *Kombinationsterapi med kapecitabin och docetaxel vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer*

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

var 186 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

*Monoterapi med kapecitabin efter terapisvikt med taxaner, och/eller antracyklininnehållande kemoterapi, och i fall där antracyklinbehandling inte är lämplig*

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

### *Samtliga indikationer*

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

### *Pediatrik population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som

innehåller kapecitabin för alla grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom av kolon och rektum, ventrikeladenokarcinom och bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

## Farmakokinetik

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

### *Absorption*

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

## *Distribution*

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

## *Metabolism*

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

Via enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) kataboliseras 5-FU vidare till det avsevärt mindre toxiska dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinas klyver pyrimidinringen så att 5-fluoro-

ureidopropionsyra (FUPA) bildas. Slutligen klyvs FUPA av  $\beta$ -ureidopropionas till  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL), vilken utsöndras i urinen. Det hastighetsbegränsande steget är aktiviteten av dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD). Brist på DPD kan leda till ökad toxicitet för kapecitabin (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

### *Elimination*

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

### *Kombinationsbehandling*

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

### *Farmakokinetik i särskilda patientgrupper*

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes efter behandling av 505 patienter med kolorektal cancer med kapecitabin doserat  $1250 \text{ mg/m}^2$  2 gånger dagligen. Kön, förekomst av levermetastaser före behandling, skattning enligt Karnofsky, totalbilirubin, serum albumin, ASAT och ALAT hade

ingen statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken av 5'-DFUR, 5-FU och FBAL.

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

*Patienter med nedsatt njurfunktion:*

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

*Äldre:*

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

*Etniska faktorer:*

Efter en oral administrering av  $825 \text{ mg/m}^2$  kapecitabin 2 gånger dagligen under 14 dagar erhöll patienter av japanskt ursprung ( $n=18$ )  $C_{\text{max}}$  och AUC för kapecitabin som var 36 % respektive 34 % lägre jämfört med kaukasiska patienter ( $n=22$ ). Japanska patienter hade också ca 25 % lägre  $C_{\text{max}}$  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).

## Prekliniska uppgifter

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

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

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

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

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

## Innehåll

*150 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin .

*300 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg kapecitabin.

*500 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

*Hjälpämne med känd effekt:*

*150 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg vattenfri laktos.

*300 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg vattenfri laktos.

*500 mg:* Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg vattenfri laktos.

*150 mg och 500 mg filmdragerade tabletter*

*Tablettkärna:* Vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium, hypromellos (E5), magnesiumstearat.

*Tablettdragering:* Hypromellos (6cps), talk, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

*300 mg filmdragerade tabletter*

*Tablettkärna:* Vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa (E460), kroskarmellosnatrium, hypromellos (E5), magnesiumstearat.

*Tablettdragering:* Hypromellos (6cps), talk, titandioxid (E 171).

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

*PVC/PVdC/Aluminium blister*

Förvaras vid högst 30°C.

Rutiner för säker hantering av cytotoxiska läkemedel ska följas.

## **Förpackningsinformation**

*Filmdragerad tablett 150 mg* Ljust persikofärgad, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett, 11,4 mm lång, 5,3 mm bred, med '150' inpräntat på ena sidan och slät på den andra

60 tablett(er) blister, 244:30, F

*Filmdragerad tablett 300 mg* Vita till benvit, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett, 14,6 mm lång, 6,7 mm bred, med '300' inpräntat på ena sidan och slät på den andra

60 tablett(er) blister, 672:48, F

*Filmdragerad tablett 500 mg* Persikofärgad, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett, 15,9 mm lång, 8,4 mm bred, med '500' inpräntat på ena sidan och slät på den andra

120 tablett(er) blister, 413:60, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 500 mg