

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeloda 150 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

150 mg capecitabin.

Hjælpestof: 15,6 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Lys ferskenfarvet filmovertrukket, bikonveks, aflang tablet med mærkningen "150" på den ene side og "Xeloda" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xeloda er indiceret som adjuverende behandling af patienter, som er opereret for stadium III (Dukes stadium C) kolonkræft (se pkt. 5.1).

Xeloda er indiceret til behandling af metastatisk kolorektalkræft (se pkt. 5.1).

Xeloda er indiceret til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft i kombination med et platinbaseret regime (se pkt. 5.1).

Xeloda i kombination med docetaxel (se pkt. 5.1) er indiceret til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af cytotoxisk kemoterapi. Tidligere behandling skal have omfattet et anthracyklin. Xeloda er også indiceret som monoterapi til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af taxoider og et kemoterapiregime indeholdende et anthracyklin eller hos hvem anthracyklin-behandling ikke er indiceret.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Xeloda må kun ordineres af en kvalificeret læge med erfaring i brug af antineoplastiske stoffer. Xeloda skal synkes hele med vand senest 30 minutter efter et måltid. Behandlingen skal seponeres, hvis sygdommen progredierer, eller der ses intolerabel toksicitet. Standard og reducerede initialdosisberegninger af Xeloda på 1.250 mg/kg og 1.000 mg/kg ud fra legemsoverfladeareal er anført i henholdsvis tabel 1 og 2.

Anbefalet dosering (se pkt. 5.1):

#### Monoterapi

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og brystkræft

Den anbefalede initialdosis ved Xeloda-monoterapi, til adjuverende behandling af kolonkræft, til behandling af metastatisk kolorektalkræft eller af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er 1.250 mg/m<sup>2</sup> administreret to gange dagligt (morgen og aften, svarende til en daglig dosis på 2.500 mg/m<sup>2</sup>) i 14 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Den anbefalede totale behandlingsvarighed for adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft er 6 måneder.

### Kombinationsbehandling

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og ventrikelkræft

Ved kombinationsbehandling skal den anbefalede initialdosis af Xeloda reduceres til 800-1.000 mg/m<sup>2</sup>, når det administreres to gange daglig i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage eller til 625 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig, når det gives kontinuerligt (se pkt. 5.1). Inklusionen af biologiske lægemidler i et kombinationsregime har ingen effekt på initialdosis af Xeloda. Præmedicinering til opretholdelse af adækvat hydrering og antiemetisk behandling påbegyndes, i henhold til produktresuméet for cisplatin, før administration af cisplatin, hos de patienter, som får kombinationsbehandling med Xeloda og cisplatin. Præmedicinering med antiemetika i overensstemmelse med produktresuméet for oxaliplatin anbefales til patienter, som får kombinationen af Xeloda og oxaliplatin. Adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft anbefales i en periode på 6 måneder.

#### Brystkræft

I kombination med docetaxel er den anbefalede initialdosis af Xeloda til behandling af metastatisk brystkræft 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause, kombineret med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> givet som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge. Præmedicinering med et oralt kortikosteroid, som f.eks. dexamethason, af patienter, som får en kombination af Xeloda og docetaxel, bør ifølge produktresuméet for docetaxel påbegyndes, før der gives docetaxel.

### Xeloda-dosisberegninger

Tabel 1 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en Xeloda-initial dosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup>

	Dosisniveau på 1.250 mg/m <sup>2</sup> (to gange dagligt)				
	Fuld dosis  1.250 mg/m <sup>2</sup>	Antal 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)		Reduceret dosis (75 %)  950 mg/m <sup>2</sup>	Reduceret dosis (50 %)  625 mg/m <sup>2</sup>
Legemsover- fladeareal (m <sup>2</sup> )	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (mg)
≤1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 – 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabel 2 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en Xeloda-initial dosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup>

	Dosisniveau på 1.000 mg/m <sup>2</sup> (to gange dagligt)				
	Fuld dosis  1.000 mg/m <sup>2</sup>	Antal 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)		Reduceret dosis (75 %)  750 mg/m <sup>2</sup>	Reduceret dosis (50 %)  500 mg/m <sup>2</sup>
Legemsover- fladeareal (m <sup>2</sup> )	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (mg)
≤1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Dosisjusteringer under behandlingen:

Generelt

Toksicitet som skyldes administration af Xeloda kan behandles symptomatisk og/eller med modifikation af Xeloda-dosis (afbrydelse af behandlingen eller reduktion af dosis). Når dosis først er sat ned, bør den ikke sættes op igen på et senere tidspunkt. For de toksiciteter, for hvilke den behandelende læge anser det for usandsynligt, at disse kan udvikle sig til at blive alvorlige eller livstruende, som f.eks. alopeci, smagsændringer og negleforandringer, kan behandlingen fortsættes med uændret dosis uden dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse. Patienter, som tager Xeloda, skal informeres om nødvendigheden af straks at stoppe behandlingen, hvis der kommer moderat eller svær toksicitet. Xeloda-doser som ikke tages på grund af toksicitet erstattes ikke. De anbefalede dosismodifikationer for toksicitet er følgende:

Tabel 3 Dosisreduktion af Xeloda (3-ugers serier eller kontinuerlig behandling)

Toksicitet graduering*	Dosisændringer under en behandlingsserie	Dosisjustering for næste serie/dosis (% af begyndelsesdosis)
• <i>Grad 1</i>	Fortsæt med samme dosis	Fortsæt med samme dosis
• <i>Grad 2</i>		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	100 %
ved 2. forekomst		75 %
ved 3. forekomst		50 %
ved 4. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant
• <i>Grad 3</i>		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	75 %
ved 2. forekomst		50 %
ved 3. forekomst		Ikke relevant

Toksicitet graduering*	Dosisændringer under en behandlingsserie	Dosisjustering for næste serie/dosis (% af begyndelsesdosis)
• Grad 4		
ved 1. forekomst	Seponer behandlingen permanent <i>eller</i> hvis lægen skønner at det bedste for patienten er at fortsætte så afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	50 %
ved 2. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant

\* I følge National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) fra Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3,0. Vedrørende hand-foot-syndrom og hyperbilirubinæmi se pkt. 4.4).

**Hæmatologi:** Patienter, som ved baseline har et neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eller et trombocytantal  $< 100 \times 10^9/l$ , bør ikke behandles med Xeloda. Hvis uplanlagte laboratorieresultater under en behandlingscyklus viser, at neutrofilantallet falder til under  $1,0 \times 10^9/l$ , eller antallet af blodplader falder til under  $75 \times 10^9/l$ , bør behandling med Xeloda seponeres.

Dosisændringer på grund af toksicitet når Xeloda anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler:

Når Xeloda anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler, skal dosisændring foretages i henhold til tabel 3 ovenfor for Xeloda og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel/de andre lægemidler.

Hvis det ved starten af en behandlingsserie er indiceret at udsætte enten behandlingen med Xeloda eller det andet lægemiddel/de andre lægemidler, skal behandlingen med alle lægemidler udsættes, indtil betingelserne for genoptagelse af behandling med alle lægemidler er opfyldt.

For de toksiske virkninger, der af den behandlende læge under en behandlingsserie ikke anses for at være relateret til Xeloda, bør behandlingen med Xeloda fortsætte, og dosis af det andet lægemiddel bør justeres i henhold til det pågældende produktresumé.

Hvis behandling med det/de andet/andre lægemiddel/lægemidler skal afbrydes permanent, kan behandlingen med Xeloda genoptages, når betingelserne for genoptagelse af behandlingen med Xeloda er opfyldt.

Dette gælder for alle indikationer og for alle særlige populationer.

Dosisændring på grund af toksicitet når Xeloda anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler: Dosisændring på grund af toksicitet, når Xeloda anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler, skal foretages efter tabel 3 ovenfor for Xeloda og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel / de andre lægemidler.

Dosisjusteringer for særlige populationer:

**Leverinsufficiens:** På grund af utilstrækkelige tilgængelige sikkerheds- og effektdata hos patienter med nedsat leverfunktion er der ingen anbefalet dosering. Der er ingen tilgængelig data vedrørende leverinsufficiens på grund af cirrhose eller hepatitis.

**Nyreinsufficiens:** Xeloda er kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens (creatininclearance under  $30 \text{ ml/min}$  ved baseline) [Cockcroft og Gault]. Incidensen af bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 er højere hos patienter med moderat nyreinsufficiens (creatininclearance  $30 - 50 \text{ ml/min}$  ved baseline), sammenlignet med den samlede population. Til patienter med moderat nyreinsufficiens ved

baseline anbefales det at reducere dosis til 75 % af en initialdosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup>. Til patienter med moderat nyreinsufficiens ved baseline er det for en initialdosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> ikke nødvendigt med dosisjustering. Til patienter med let nyreinsufficiens (creatininclearance 51-80 ml/min ved baseline) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis patienterne under behandlingen får uønskede hændelser af grad 2, 3 eller 4 tilrådes omhyggelig overvågning og øjeblikkelig afbrydelse af behandlingen med efterfølgende dosisjustering som beskrevet i tabel 3 ovenover. Xeloda bør seponeres, hvis den beregnede creatininclearance under behandling falder til et niveau under 30 ml/min.

Rekommendationer for dosisjustering ved nyreinsufficiens gælder både for monoterapi og for kombinationsbehandling (se også afsnittet om ældre nedenfor).

Der er ingen erfaring med behandling af børn (under 18 år).

#### Ældre:

Under monoterapi med Xeloda er justering af initialdosis ikke nødvendig. Behandlingsrelaterede bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 var dog hyppigere hos patienter  $\geq$  60 år sammenlignet med yngre patienter.

Ældre patienter ( $\geq$  65 år) havde, sammenlignet med yngre patienter, flere bivirkninger af grad 3 og 4, inklusiv dem, som førte til seponering, når Xeloda blev anvendt i kombination med andre lægemidler.

Omhyggelig monitorering af patienter  $\geq$  60 år tilrådes.

- *I kombination med docetaxel:* Der blev observeret en øget incidens af grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede bivirkninger og behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger hos patienter på 60 år og derover (se pkt. 5.1). Til patienter på 60 år og derover anbefales det at reducere initialdosis af Xeloda til 75 % af vanlig initialdosis (950 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt). Hvis der ikke ses toksicitet hos patienter  $\geq$  60 år, som behandles med en nedsat initial Xeloda-dosis i kombination med docetaxel, kan Xeloda-dosis med forsigtighed øges til 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt.
- *I kombination med irinotecan:* Til patienter på 65 år og derover bør der anvendes en reduceret initialdosis på 800 mg/m<sup>2</sup> Xeloda to gange dagligt.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Tidligere alvorlige og uventede reaktioner på behandling med fluorpyrimidin,
- Overfølsomhed overfor capecitabin eller et eller flere af hjælpestofferne eller fluorouracil,
- Patienter med kendt dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) deficit,
- Graviditet og amning,
- Patienter med svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni,
- Patienter med svær leverinsufficiens,
- Patienter med svær nyreinsufficiens (creatininclearance under 30 ml/min),
- Behandling med sorivudin eller kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin (se pkt. 4.5).
- Hvis der forekommer kontraindikationer til enhver af stofferne i kombinationsregimet, bør det pågældende stof ikke anvendes.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Dosisbegrænsende toksicitet* omfatter diarré, mavesmerter, kvalme, stomatitis og hand-foot syndrome (hand-foot hudreaktioner, palmo-plantar erythrodysestesi). De fleste bivirkninger er reversible og kræver ikke seponering af behandlingen selvom nogle doser måske skal springes over eller reduceres.

*Diarré.* Patienter med svær diarré bør monitoreres omhyggeligt og gives væske og elektrolyttilskud, hvis de dehydreres. Der kan anvendes standardbehandling imod diarré (f.eks. loperamid). NCIC CTC grad 2 diarré defineres som en øgning til 4 til 6 afføringer/dag eller natlige afføringer, grad 3 diarré som en øgning til 7 til 9 afføringer/dag eller inkontinens og malabsorption, og grad 4 diarré som en øgning til flere end 10 afføringer/dag eller stærkt blodig diarré eller behov for parenteral støttebehandling. Dosis skal reduceres om nødvendigt (se pkt. 4.2).

*Dehydrering.* Dehydrering bør forebygges eller korrigeres så snart, den forekommer. Patienter med anoreksi, asteni, kvalme, opkastning eller diarré kan hurtigt blive dehydrerede. Ved dehydrering af grad 2 (eller højere), bør behandlingen med Xeloda straks seponeres, og dehydreringen korrigeres. Behandlingen bør ikke genoptages, før patienten er rehydreret, og udløsende årsager er korrigerede eller kontrollerede. Dosis ændres i henhold til de ovenfor anførte retningslinjer for den udløsende bivirkning (se pkt. 4.2).

*Hand-foot syndrom* (også kendt som hand-foot hudreaktion, palmo-plantar erythrodysæstesi eller kemoterapiinduceret acralt erytem). Grad 1 hand-foot syndrom defineres som følelsesløshed, dysæstesi/paræstesi, prikken, hævelse eller erytem uden smerter af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der ikke påvirker patienternes daglige aktiviteter.

Grad 2 hand-foot syndrom defineres som smertefuld erytem og hævelse af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der påvirker patienternes daglige aktiviteter.

Grad 3 hand-foot syndrom defineres som fugtig afskalning, ulceration, blisterdannelse og svær smerte af hænderne og/eller fødderne og/eller svært ubehag der forårsager at patienten ikke kan passe sit arbejde og er ude af stand til at udføre daglige aktiviteter. Hvis der optræder grad 2 eller 3 hand-foot syndrom skal behandlingen med Xeloda afbrydes indtil symptomerne forsvinder eller er aftaget i intensitet til grad 1. Efter grad 3 hand-foot syndrom skal dosis sættes ned. Hvis Xeloda og cisplatin anvendes i kombination, frarådes anvendelse af vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin) til behandling af symptomatisk eller sekundær profylaktisk behandling af hand-foot-syndrom, da der er offentliggjort meddelelser om, at det kan nedsætte virkningen af cisplatin.

*Kardiotoksicitet.* Fluorpyrimidinterapi har været ledsaget af kardiotoksicitet, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris, dysrytmier, kardiogent shock, pludselig død og ekg-ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger kan optræde hyppigere hos patienter med tidligere koronarinsufficiens. Der er rapporteret om kardiale arytmier (herunder ventrikelflimren, torsades de pointes og bradykardi), angina pectoris, myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og kardiomyopati hos patienter, som får Xeloda. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som har signifikant hjertesygdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se pkt. 4.8).

*Hypo- eller hyperkalcæmi.* Der er rapporteret om hypo- og hyperkalcæmi under behandling med Xeloda. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med tidligere hypo- eller hyperkalcæmi (se pkt. 4.8).

*Centrale eller perifere nervesystem.* Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med sygdomme i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, f.eks. hjernemetastaser eller neuropati (se pkt. 4.8).

*Diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser.* Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser, da disse kan forværres under behandling med Xeloda.

*Antikoagulantia af coumarintypen.* I et lægemiddel-interaktionsstudie med enkeltdosis administration af warfarin, var der en signifikant stigning i middel-AUC (+ 57 %) af S-warfarin. Disse resultater tyder på en interaktion, sandsynligvis på grund af capecitabins hæmning af cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Hos patienter, som samtidig får behandling med Xeloda og orale antikoagulantia af coumarintypen, skal antikoagulansresponsen (INR eller protrombintiden) monitoreres tæt, og antikoagulansdosis justeres, om nødvendigt (se pkt. 4.5).

*Leverinsufficiens.* Da der ikke findes sikkerheds- og effektdata hos patienter med leverinsufficiens skal anvendelsen af Xeloda kontrolleres omhyggeligt hos patienter med let til moderat leverdysfunktion, uanset om der er levermetastaser eller ej. Hvis der forekommer behandlingsrelaterede stigninger af bilirubin > 3,0 x UNL eller af hepatiske aminotransferaser (ALAT og ASAT) > 2,5 x UNL skal behandlingen med Xeloda straks afbrydes. Behandlingen med Xeloda-monoterapi kan genoptages, når bilirubin er faldet til ≤ 3,0 x UNL eller levertransaminaserne er faldet til ≤ 2,5 x UNL.

*Nyreinsufficiens.* Sammenlignet med hele populationen er hyppigheden af bivirkninger af grad 3 eller 4 forøget hos patienter med moderat nyreinsufficiens (creatininclearance 30-50 ml/min) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

Da dette lægemiddel indeholder vandfri lactose som hjælpestof, bør patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption ikke anvende denne medicin.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

##### Interaktion med andre lægemidler:

*Antikoagulantia af coumarintypen:* der er rapporteret om ændrede koagulationsparametre og/eller ændret blødning hos patienter som tog Xeloda sammen med antikoagulantia af coumarintypen såsom warfarin og phenprocoumon. Disse bivirkninger indtraf fra flere dage og op til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Xeloda og, i nogle få tilfælde, i op til en måned efter ophør med Xeloda. I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie øgede behandling med Xeloda, efter en enkelt dosis på 20 mg warfarin, S-warfarin-AUC med 57 %, og INR-værdien steg med 91 %. Da R-warfarins metabolisme ikke var påvirket, tyder disse resultater på, at capecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men ikke har effekt på isoenzymerne 1A2 og 3A4. Patienter som tager antikoagulantia af coumarintypen sammen med Xeloda skal kontrolleres regelmæssigt mht. ændringer i deres koagulationsparametre (PT eller INR), og antikoagulansdosis skal om nødvendigt justeres.

*Phenytoin:* i enkelte tilfælde er der, under samtidig behandling med Xeloda og phenytoin, rapporteret om stigninger i plasmakoncentrationerne af phenytoin, som har medført symptomer på fenytoinintoksikation. Patienter, som tager phenytoin og Xeloda samtidigt, skal kontrolleres regelmæssigt mht. stigninger i phenytoin-plasmakoncentrationerne.

*Folinsyre:* et studie om kombination af Xeloda og folinsyre tyder på, at folinsyre ikke har væsentlig effekt på farmakokinetikken af Xeloda og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid en effekt på Xelodas farmakodynamik og dets toksicitet kan blive forstærket af folinsyre: maksimum tolererbar dosis (MTD) af Xeloda efter behandling med Xeloda alene er ved intermitterende behandling 3.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, hvorimod den kun er 2.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, når Xeloda kombineres med folinsyre (30 mg oralt to gange dagligt).

*Sorivudin og analoger:* der er beskrevet en klinisk signifikant interaktion mellem de to lægemidler, sorivudin og 5-FU, som et resultat af sorivudins hæmning af dihydropyrimidindehydrogenase. Interaktionen, som medfører øget fluoropyrimidintoksicitet, er potentiel dødelig. Xeloda må derfor ikke administreres sammen med sorivudin eller kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin (se pkt. 4.3). Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med sorivudin eller dets kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin og initieringen af Xelodabehandling.

*Antacida:* man har undersøgt virkningen af et antacidum indeholdende aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid på capecitabins farmakokinetik. Der var en mindre stigning i plasmakoncentrationerne af capecitabin og en af metabolitterne (5'DFCR), men ingen virkning på de 3 hovedmetabolitter (5'DFUR, 5-FU og FBAL).

*Allopurinol:* der er set interaktion mellem allopurinol og 5-FU, med mulig nedsat effekt af 5-FU. Samtidig anvendelse af allopurinol og Xeloda bør undgås.

*Interaktion med cytokrom P-450:* vedrørende potentielle interaktioner med isoenzymerne 1A2, 2C9 og 3A4 se interaktioner med antikoagulantia af coumarintypen.

*Interferon-alfa:* Xelodas MTD var 2.000 mg/m<sup>2</sup>/dag, når det kombineredes med interferon alfa-2a (3 MIE/m<sup>2</sup>/dag) sammenlignet med 3.000 mg/m<sup>2</sup>/dag, når Xeloda blev givet alene.

*Stråleterapi:* MTD for Xeloda alene ved anvendelse af det intermitterende regime er 3.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, hvorimod MTD er 2.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, når Xeloda kombineres med stråleterapi ved kolorektalkræft, enten ved anvendelse af en kontinuerlig behandling eller anvendt dagligt fra mandag til fredag under en seks ugers serie med stråleterapi.

*Oxaliplatin:* Der optrådte ingen klinisk betydende forskelle i eksponeringen for capecitabin eller dets metabolitter, frit platin eller total platin, når capecitabin blev administreret i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab.

*Bevacizumab:* Bevacizumab havde ingen klinisk signifikant virkning på capecitabins farmakokinetiske parametre eller dets metabolitter under tilstedeværelse af oxaliplatin.

Interaktion med føde: i alle kliniske undersøgelser blev patienterne instrueret i at tage Xeloda senest 30 min efter et måltid. Da sikkerheds- og effektdata er baseret på administration sammen med maden anbefales det at tage Xeloda sammen med et måltid. Administration sammen med mad nedsætter absorptions hastigheden af capecitabin (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til ikke at blive gravide, så længe de behandles med Xeloda. Hvis en patient bliver gravid under behandling med Xeloda, skal hun informeres om den mulige risiko for fostret.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Xeloda til gravide kvinder, men det antages imidlertid, at Xeloda kan forårsage føtale skader, hvis det gives til gravide. I reproduktionstoksicitetsundersøgelser på dyr forårsagede administration af Xeloda embryoletalitet og teratogenicitet. Disse fund er forventede virkninger af fluoropyrimidinderivater. Xeloda er kontraindiceret under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om Xeloda udskilles i human mælk. Der er fundet betragtelige koncentrationer af capecitabin og dets metabolitter i mælken hos diegivende mus. Amning skal afbrydes under behandling med Xeloda.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Xeloda påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Xeloda kan forårsage svimmelhed, træthed og kvalme.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

Den overordnede sikkerhedsprofil for Xeloda er baseret på data fra flere end 3.000 patienter, der fik Xeloda-monoterapi eller Xeloda i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. Sikkerhedsprofilen for Xeloda-monoterapi i populationerne med metastatisk brystkræft, metastatisk kolorektalkræft og adjuverende kolonkræft er sammenlignelige. Detaljeret beskrivelse af de største forsøg inklusive forsøgsdesign og overordnede effektresultater findes i pkt. 5.1.

De mest almindelige rapporterede og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger var gastrointestinale symptomer (specielt diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter og stomatitis), hand-foot syndrom (palmo-plantar erytrodysestesi), træthed, asteni, anoreksi, kardiotoxicitet, øget renal dysfunktion hos dem med præeksisterende kompromitteret nyrefunktion samt trombose/embolisme.

*b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform*

De bivirkninger, der af den behandlende investigator blev vurderet som muligvis, sandsynligvis eller tvivlsomt relateret til administrationen af Xeloda er angivet i tabel 4 for Xeloda-monoterapi og i tabel 5 for Xeloda givet i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De efterfølgende overskrifter rangerer bivirkningerne efter frekvens: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) og ikke almindelig ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Xeloda-monoterapi:

Tabel 4 anfører de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af Xeloda-monoterapi baseret på en samlet analyse af sikkerhedsdata fra 3 store studier med flere end 1.900 patienter (studierne M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningerne er anført i passende frekvensgruppering ud fra den overordnede hyppighed i den samlede analyse.

Tabel 4 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter behandlet med Xeloda-monoterapi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig Alle grader</b>	<b>Almindelig Alle grader</b>	<b>Ikke almindelig Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	-	Herpes viral infektion, Nasopharyngitis, Infektion i de nedre luftveje	Sepsis, Urinvejsinfektion, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Oral candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Svampeinfektion, Infektion, Tandbyld
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)</i>	-	-	Lipom
<i>Blod- og lymfesystem</i>	-	Neutropeni, Anæmi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Thrombocytopeni, Leukopeni, Hæmolytisk anæmi, Øget international normaliseret ratio (INR)/forlænget protrombintid
<i>Immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Anoreksi	Dehydrering, Nedsat appetit, Vægttab	Diabetes, Hypokaliæmi, Appetitforstyrrelser, Underernæring, Hypertriglyceridæmi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Ikke almindelig</b> <b>Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	-	Søvnløshed, Depression	Konfusion, Panikanfald, Nedtrykthed, Nedsat libido
<i>Nervesystemet</i>	-	Hovedpine, Sløvhed, Svimmelhed, Paræstesi, Smagsforstyrrelser	Afasi, Hukommelsessvækkelse Ataksi, Synkope, Balanceforstyrrelser, Føleforstyrrelser, Perifer neuropati
<i>Øjne</i>	-	Øget tåresekretion, Conjunctivitis, Øjenirritation	Nedsat visual skarphed, Diplopi
<i>Øre og labyrint</i>	-	-	Vertigo, Øresmerter
<i>Hjerte</i>	-	-	Ustabil angina, Angina pectoris, Myokardiel iskæmi, Atrieflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus takykardi, Palpitationer
<i>Vaskulære sygdomme</i>	-	Thromboflebitis	Dyb venethrombose, Hypertension, Petekkier, Hypotension, Hedetur, Perifer kuldefølelse
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	-	Dyspnø, Epistaxis, Hoste, Rindende næse	Pulmonær emboli, Pneumothorax, Hæmoptyse, Asthma, Funktionsdyspnø
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré, Opkastning, Kvalme, Stomatitis, Abdominalsmerter	Gastrointestinal blødning, Konstipation, Øvre abdominale smerter, Dyspepsi, Flatulens, Mundtørhed	Intestinal obstruktion, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagi, Nedre abdominale smerter, Esophagitis, Abdominalt ubehag, Gastroøsofageal reflux, Colitis, Blod i afføringen
<i>Lever og galdeveje</i>	-	Hyperbilirubinæmi, Unormal leverfunktionstest	Gulsot

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Ikke almindelig</b> <b>Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Hud og subkutane væv</i>	Palmar-plantar erythrodysæstesi syndrom	Udslæt, Alopeci, Erythem, Tør hud, Pruritus, Hyperpigmentering af huden, Makuløst udslæt, Afskalning af huden, Dermatitis, Pigmentændringer, Neglesygdom	Sår i huden, Udslæt, Urticaria, Fotosensitivitetsreaktioner, Palmart erythem, Hævelse i ansigtet, Purpura
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	-	Ekstremitetssmerter, Rygsmerter, Ledsmerter	Hævelse af led, Knoglesmerter, Ansigtssmerter, Muskuloskeletal stivhed, Muskelsvaghed
<i>Nyrer og urinveje</i>	-	-	Hydronefrose, Urininkontinens, Hæmaturi, Nokturi, Forøget blodkreatinin
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	-	-	Vaginal blødning
<i>Almenesymptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed, Asteni	Feber, Letargi, Perifere ødemer, Utilpashed, Brystsmerter	Ødem, Kuldegysninger, Influenzalignende symptomer, Kulderystelser, Øget kropstemperatur
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	-	-	Blister, Overdosis

#### Xeloda i kombinationsbehandling:

Tabel 5 viser de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af Xeloda administreret i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De er baseret på sikkerhedsdata fra flere end 3.000 patienter. Bivirkningerne er anført i en passende frekvensgruppering (Meget almindelig eller Almindelig) i henhold til den højeste hyppighed, der er set i et af de store kliniske studier. Bivirkningerne er kun anført, hvis de er set **ud over** dem, set med Xeloda-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med Xeloda-monoterapi (se tabel 4). Ikke almindelige bivirkninger, der er rapporteret ved behandling med Xeloda i kombination med andre lægemidler, er i overensstemmelse med de bivirkningsrapporteringer, der er rapporteret for Xeloda-monoterapi eller for monoterapi med kombinationslægemidlet (i litteratur og/eller respektive produktresuméer).

Nogle af bivirkningerne er reaktioner, som er almindeligt observeret med kombinationslægemidlet (f.eks. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertension set med bevacizumab); en forværring ved Xeloda-behandlingen kan dog ikke udelukkes.

Tabel 5 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Xeloda i kombinationsbehandling set **ud over** bivirkninger efter behandling med Xeloda-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med Xeloda-monoterapi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig Alle grader</b>	<b>Almindelig Alle grader</b>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	-	Herpes zoster, urinvejsinfektion, oral candidiasis, øvre luftvejsinfektion, rhinitis, influenza, <sup>+</sup> infektion, oral herpes
<i>Blod og lymfesystem</i>	<sup>+</sup> Neutropeni, <sup>+</sup> leukopeni, <sup>+</sup> anæmi, <sup>+</sup> neutropenisk feber, trombocytopeni	Knoglemarvsdepression, <sup>+</sup> febril neutropeni
<i>Immunsystemet</i>	-	Hypersensitivitet
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Nedsat appetit	Hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypomagnesiæmi, hypokalæmi, hyperglycæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	-	Søvnforstyrrelser, angst
<i>Nervesystemet</i>	Smagsforstyrrelser, paræstesi og dysæstesi, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, hovedpine	Neurotoksicitet, tremor, neuralgi, hypersensitivitetsreaktioner, hypoæstesi
<i>Øjne</i>	Øget tåresekretion	Synsforstyrrelser, tørre øjne, øjensmerter, synsnedsettelse, sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>	-	Tinnitus, hypoakusis
<i>Hjerte</i>	-	Atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom/infarkt
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Ødem i underekstremiteter, hypertension, <sup>+</sup> embolisme og tromboser	Rødmen, hypotension, hypertensiv krise, hedetur, flebitis
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Ondt i halsen, pharynxdysæstesi	Hikke, pharyngolaryngeal smerte, dysfoni
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Obstipation, dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, sår i munden, gastritis, abdominal distension, gastroøsofageal refluxsygdom, smerter i munden, dysfagi, rektal blødning, nedre abdominalsmerter, oral dysæstesi, oral paræstesi, oral hypoæstesi, abdominal ubehag
<i>Lever og galdeveje</i>	-	Unormal leverfunktion
<i>Hud og subkutane væv</i>	Alopeci, neglesygdomme	Hyperhidrosis, erytematøst udslæt, urticaria, nattesved
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteterne	Kæbesmerter, muskelspasmer, trismus, muskelsvaghed

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Almindelig</b> <b>Alle grader</b>
<i>Nyrer og urinveje</i>	-	Hæmaturi, proteinuri, nedsat renal kreatininclearance, dysuri
<i>Almenesymptomer og reaktioner på administrationssstedet</i>	Pyreksi, svaghed, <sup>+</sup> letargi, temperaturintolerance	Mukosal inflammation, smerter i ekstremiteterne, smerter, kuldegysninger, brystsmerter, influenzalignende symptomer, <sup>+</sup> feber, infusionsrelateret reaktion, reaktion på injektionsstedet, smerter på infusionsstedet, smerter på injektionsstedet
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	-	Kontusion

<sup>+</sup> For hver term er hyppigheden baseret på bivirkninger af alle grader. For termer markeret med ”+” er hyppigheden baseret på bivirkninger af grad 3-4. Bivirkningerne er anført i frekvensgruppering ud fra den højeste hyppighed set i en af de store kliniske studier.

#### Erfaringer efter markedsføringen

Efter markedsføringen er der yderligere blevet identificeret følgende alvorlige bivirkninger:

- Meget sjælden: stenose af tårekanalen
- Meget sjælden: der er rapporteret leversvigt og kolestatisk hepatitis i kliniske studier og efter markedsføringen.
- Meget sjælden: ventrikelflimren, QT-forlængelse, torsades de pointes og bradykardi.

#### *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

##### *Hand-foot syndrom (se pkt. 4.4):*

For capecitabindosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hand-foot syndrom i alle grader med en hyppighed på 53 % til 60 % i capecitabin-monoterapi-studierne (bestående af studier i adjuverende behandling af kolonkræft, behandling af metastatisk kolorektalkræft og behandling af brystkræft). Den observerede hyppighed var på 63 % i capecitabin/docetaxel-armen i behandlingen af metastatisk brystkræft. For en capecitabindosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hand-foot syndrom i alle grader med en hyppighed på 22 % til 30 % i capecitabin-kombinationsbehandling.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin-monoterapi eller capecitabin i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at hand-foot syndrom (alle grader) forekom hos 2.066 (43 %) patienter gennemsnitligt 239 [95 % konfidensinterval 201, 288] dage efter behandlingsstart med capecitabin. I alle studierne kombineret var følgende kovarianter statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom: stigende capecitabin-startdosis (gram), faldende kumulativ capecitabin-dosis (0,1 \*kg), stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger, længere behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse), kvindeligt køn og med en god ECOG performancestatus ved baseline (0 versus ≥1).

##### *Diarré (se pkt. 4.4):*

Xeloda kan inducere forekomsten af diarré, hvilket er observeret i op til 50 % af patienterne.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste i alle studier kombineret at følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af diarré: stigende capecitabin-startdosis (gram), længere

behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse) samt kvindeligt køn. Følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en faldende risiko for udviklingen af diarré: øget kumulativ capecitabin-dosis (0,1 \*kg) og med stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger.

#### *Kardiotoksicitet (se pkt. 4.4):*

Ud over de bivirkninger, der er anført i tabel 4 og 5, blev der i forbindelse med Xeloda-monoterapi observeret bivirkninger med en hyppighed på mindre end 0,1 %. Bivirkningerne er baseret på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier med 949 patienter (2 fase III- og 5 fase II-kliniske studier i metastatisk kolorektalkræft og metastatisk brystkræft) og omfatter: kardiomyopati, hjerteinsufficiens, dødsfald og ventrikulære ekstrasystoler.

#### *Encephalopati:*

Baseret på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier, blev der ud over de bivirkninger, som er anført i tabel 4 og 5, observeret encephalopati som værende forbundet med anvendelsen af Xeloda-monoterapi med en hyppighed på mindre end 0,1 %.

#### *d. Særlige populationer*

##### *Ældre patienter (se pkt. 4.2):*

En analyse af sikkerhedsdata fra patienter  $\geq 60$  år, som behandlede med Xeloda-monoterapi og en analyse af patienter, som behandlede med Xeloda plus docetaxel, viste en stigning i incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 og 4 og af behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger, sammenlignet med patienter  $< 60$  år. Der var flere patienter  $\geq 60$  år, som behandlede med Xeloda plus docetaxel, som måtte stoppe behandlingen tidligt på grund af bivirkninger, sammenlignet med patienter  $< 60$  år.

Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var stigende alder (ved 10-års forøgelse) statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

#### *Køn*

Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var kvindeligt køn statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2):*

En analyse af sikkerhedsdata fra patienter, som fik Xeloda-monoterapi (kolorektalkræft) og som havde nyreinsufficiens ved baseline, viste, at der var en stigning i hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger, grad 3 og 4, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (36 % hos patienter uden nyreinsufficiens  $n=268$  vs. henholdsvis 41 % hos patienter med let nyreinsufficiens  $n=257$  og 54 % hos patienter med moderat nyreinsufficiens  $n=59$ ) (se pkt. 5.2). Patienter med moderat nyreinsufficiens fik hyppigere dosis reduceret (44 %) vs. 33 % og 32 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens og havde flere tidlige behandlingsophør (21 % behandlingsophør i de første to serier) vs. 5 % og 8 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens.

## **4.9 Overdosering**

Symptomerne på akut overdosering omfatter kvalme, opkastning, diarré, mucositis, gastrointestinal irritation og blødning samt knoglemarvssuppression. Den medicinske behandling af overdosering omfatter de sædvanlige terapeutiske og støttende medicinske interventioner, som sigter på at afhjælpe de kliniske symptomer og forebygge evt. komplikationer.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytostatikum (antimetabolit), ATC kode: L01BC06

Capecitabin er et non-cytotoksisk fluorpyrimidincarbat, som virker som en oral administreret prækursor for det cytotoksiske 5- fluorouracil (5-FU). Capecitabin aktiveres via flere enzymatiske trin (se pkt. 5.2). Enzymet thymidinofosforylase (ThyPase), som er involveret i den endelige omdannelse til 5-FU, findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. I humane cancerxenotransplantationsmodeller har capecitabin vist en synergistisk effekt i kombination med docetaxel, som kan være relateret til docetaxels opregulering af thymidinofosforylase.

Der er holdepunkter for at metabolismen af 5-FU i den anabolske pathway blokerer metyleringen af desoxyuridylsyre til thymidylsyre og derved interfererer med desoxyribonukleinsyresyntesen (DNA). Inkorporeringen af 5-FU medfører hæmning af RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledelingen og cellevæksten, virker 5-FU muligvis ved at skabe et thymidindeficit, som provokerer ubalanceret vækst og død af en celle. Virkningen af DNA og RNA deprivation er tydeligst på de celler, som prolifererer hurtigt, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Kolon- og kolorektalkræft:

#### Adjuverende monoterapi med Xeloda ved kolonkræft

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af Xeloda som adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (XACT-Studie; M66001). I dette studie blev 1.987 patienter randomiseret til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, givet som 3-ugers serier i 24 uger) eller til behandling med 5-FU og leucovorin (Mayo Clinic-regime: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin i.v., efterfulgt af 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. som bolus på dag 1 til 5, hver 28. dag i 24 uger). Xeloda var mindst ækvivalent med 5-FU/LV i.v. mht. sygdomsfri overlevelse i protokolpopulationen (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensinterval 0,80-1,06). I testene hos den samlede randomiseringspopulation for forskel mellem Xeloda og 5-FU/LV mht. sygdomsfri og samlet overlevelse var hazard ratios hhv. 0,88 (95 % konfidensinterval 0,77 – 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95 % konfidensinterval 0,74 – 1,01; p = 0,060). Den mediane tid for follow/up på analysetidspunktet var 6,9 år. I en forudplanlagt multivariat Cox-analyse blev det vist, at Xeloda er bedre sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var præspecificerede i den statistiske analyseplan for inklusion i modellen: Alder, tid fra operation til randomisering, køn, CEA-værdier ved baseline, lymfeknuder ved baseline samt land. I den samlede randomiseringspopulation blev Xeloda vist at være bedre end 5-FU/LV mht. sygdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % konfidensinterval 0,739 - 0,976; p = 0,0212) og mht. samlet overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % konfidensinterval 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

#### Adjuverende kombinationsterapi ved kolonkræft

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin (XELOX) til adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (studie NO16968). I dette studie blev 944 patienter randomiseret til 3-ugers-cykler i 24 uger med Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af én uges pause) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusion over 2 timer på dag 1 hver 3. uge). 942 patienter blev randomiseret til bolus 5-FU og leucovorin. I den primære analyse af sygdomsfri overlevelse hos ITT-populationen, viste XELOX sig at være signifikant superior i forhold til 5-FU/LV (hazard ratio = 0,80, 95 % konfidensinterval = [0,69; 0,93], p = 0,0045). Raten for 3 års sygdomsfri overlevelse var 71 % for XELOX versus 67 % for 5-FU/LV. Analysen for det sekundære endepunkt, relapsfri overlevelse, støtter disse resultater med en hazard ratio på 0,78 (95 % konfidensinterval = [0,67; 0,92], p = 0,0024) for XELOX versus 5-FU/LV. XELOX viste en tendens til en bedre samlet overlevelse med en hazard ratio på 0,87 (95 % konfidensinterval = [0,72; 1,05], p = 0,1486), hvilket svarer til en reduktion i risikoen for dødsfald på 13 %. Raten for 5 års samlet overlevelse var 78 % for XELOX versus 74 % for 5-FU/LV. Effektdata

er baseret på en gennemsnitlig observationstid på 59 måneder for samlet overlevelse og 57 måneder for sygdomsfri overlevelse. Hos ITT-populationen var raten for behandlingsophør på grund af bivirkninger højere i XELOX kombinationsterapi-armen (21 %) sammenlignet med den i 5-FU/LV monoterapi-armen (9 %).

#### Monoterapi med Xeloda ved metastatisk kolorektalkræft

Data fra to identisk designede, randomiserede, kontrollerede, kliniske multicenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter anvendelsen af Xeloda til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I studierne blev 603 patienter randomiserede til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, og givet som 3-ugers serier). 604 patienter randomiseredes til behandling med 5-FU og leucovirin (Mayo regime: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovirin i.v. efterfulgt af en 5-FU bolus på 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 til 5, hver 28. dag). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population var (investigators vurdering) 25,7 % (Xeloda) vs. 16,7 % (Mayo regime), p< 0,0002. Den mediane tid til progression var 140 dage (Xeloda) vs. 144 dage (Mayo regime). Den mediane overlevelse var 392 dage (Xeloda) vs. 391 dage (Mayo regime). Der er for tiden ingen data om Xeloda-monoterapi af kolorektalkræft sammenlignet med 1. linjekombinationsbehandlinger.

#### Kombinationsterapi i 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft

Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16966) understøtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. Studiet indeholdte to dele: En initial 2-arms del, i hvilken 634 patienter blev randomiseret i to forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX eller FOLFOX-4, og efterfølgende 2\*2 design, i hvilken 1.401 patienter blev randomiseret til 4 forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab og FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabel 6 vedrørende behandlingsregimer.

Tabel 6 Behandlingsregimer i Studie NO16966 (mCRC)

	<b>Behandling</b>	<b>Startdosis</b>	<b>Plan</b>
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uge
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Leucovorin på dag 1 og 2, hver 2. uge
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, efterfulgt af 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 timer	5-fluorouracil i.v. bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uge
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uge
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3. uge
	Capecitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 gange daglig	Capecitabin oral to gange daglig i 2 uger (efterfulgt af 1 uge uden behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uge
5-Fluorouracil: i.v. bolus injektion umiddelbart efter leucovorin			

I den egnede patientpopulation og intent-to-treat-populationen blev der demonstreret non-inferioritet af XELOX-armen, sammenlignet med FOLFOX-4-armen, med hensyn til progressionsfri overlevelse (se tabel 7). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til den samlede overlevelse (se tabel 7). En sammenligning af XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab var en præspecificeret eksplorativ analyse. Sammenligningen viste, at XELOX plus bevacizumab svarede til FOLFOX-4 plus bevacizumab med hensyn til progressionsfri overlevelse (hazard ratio 1,01; 97,5 % konfidensinterval 0,84 - 1,22). Den mediane follow-up-tid på tidspunktet for de primære analyser i intent-to-treat-populationen var 1,5 år; data fra analyser efter yderligere et års follow-up fremgår også af tabel 7. Analysen af progressionsfri overlevelse on-treatment

bekræftede dog ikke resultaterne fra den generelle progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse: Hazard ratioen for XELOX versus FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % konfidensinterval 1,07 - 1,44. Selvom sensitivitetsskemaer og tidspunkt for tumorvurdering påvirker analysen for progressionsfri overlevelse on-treatment, er der ikke fundet en fyldestgørende forklaring på dette fund.

Tabel 7 Nøgleresultaterne for effekt af non-inferioritetsanalysen af studie NO16966

PRIMÆRE ANALYSE			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ET ÅRS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=egnet patientpopulation; \*\*ITT=intent-to-treat population

Data fra et randomiseret, kontrolleret fase III-forsøg (CAIRO) støtter anvendelsen af en initial Xeloda-dosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft. 820 patienter blev randomiseret til at få enten sekventiel behandling (n = 410) eller kombinationsbehandling (n = 410). Den sekventielle behandling bestod af 1. linjebehandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i 14 dage), 2. linjebehandling med irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 3. linjebehandling en kombination af capecitabin (1.000 mg/m<sup>2</sup> 2 gange dagligt i 14 dage) med oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod af 1. linjebehandling med Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i 14 dage) kombineret med irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) (XELIRI) og 2. linjebehandling med capecitabine (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 14 dage) plus oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Alle behandlingsserier blev administreret med 3 ugers interval. I 1. linjebehandlingen var den mediane progressionsfri overlevelse i intent-to-treat-populationen 5,8 måneder (95 % konfidensinterval 5,1 – 6,2 måneder) for Xeloda monoterapi og 7,8 måneder (95 % konfidensinterval 7,0 -8,3 måneder; p = 0,0002) for XELIRI.

Data fra en interimanalyse af et randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterforsøg (AIO KRK 0604) støtter anvendelsen af en initial Xeloda-dosis på 800 mg/m<sup>2</sup> i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan og bevacizumab som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft. 115 patienter blev randomiseret til behandling med Xeloda kombineret med irinotecan (XELIRI) og bevacizumab: Xeloda (800 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i to uger efterfulgt af 7 dages pause), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> som en 30 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 til 90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). I alt blev 118 patienter randomiseret til behandling med Xeloda kombineret med oxaliplatin plus bevacizumab: Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i to uger efterfulgt af 7 dages pause), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en 2 timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/m<sup>2</sup> som en 30 til 90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). Den progressionsfri overlevelse efter 6 måneder i intent-to-treat-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) versus 74 % (XELOX plus bevacizumab). Den samlede responsrate (komplet + partiel remission) var 45 % (XELOX plus bevacizumab versus 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

### Kombinationsterapi i 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft

Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16967) understøtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin til 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I denne undersøgelse blev 627 patienter med metastatisk kolorektalkræft, som tidligere havde modtaget behandling med irinotecan i kombination med fluoropyrimidin som 1. linjebehandling, randomiseret til behandling med XELOX eller FOLFOX-4. For doseringen af XELOX og FOLFOX-4 (uden tillæg af placebo eller bevacizumab) se tabel 6. Det blev vist, at XELOX var non-inferior i forhold til FOLFOX-4 med hensyn til progressionsfri overlevelse i per-protokolpopulationen og intent-to-treat-populationen (se tabel 8). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til samlet overlevelse (se tabel 8). Den mediane follow-up tid på tidspunktet for den primære analyse i intent-to-treat-populationen var 2,1 år. Data fra analyser efter yderligere 6 måneders follow-up fremgår også af tabel 8.

Tabel 8 Nøgleresultater fra non-inferioritetsanalyserne af studie NO16967

PRIMÆRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 MÅNEDERS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP=per protokol population; \*\*ITT=intent-to-treat population

### Fremskreden ventrikelkræft:

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med fremskreden ventrikelkræft støtter anvendelsen af Xeloda som 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (ML17032). I dette studie blev 160 patienter randomiseret til behandling med Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timers infusion hver 3. uge). I alt blev 156 patienter randomiseret til behandling med 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dagligt som kontinuerlig infusion på dag 1 til 5 hver 3. uge) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timers infusion på dag 1 hver 3. uge). Xeloda var i kombination med cisplatin non-inferiøret i forhold til 5-FU i kombination med cisplatin med hensyn til progressionsfri overlevelse i per protokolanalysen (hazard ratio 0,81; 95 % konfidensinterval 0,63 – 1,04). Den mediane progressionsfrie overlevelse var 5,6 måneder (Xeloda + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). Resultatet for hazard ratio for varighed af overlevelse (samlet overlevelse) svarede til resultatet for hazard ratio for progressionsfri overlevelse (hazard ratio 0,85, 95 % konfidensinterval 0,64 – 1,13). Den mediane varighed for overlevelse var 10,5 måneder (Xeloda + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra et randomiseret fase III-multicenterstudie, der sammenlignede capecitabin med 5-FU og i kombination med enten oxaliplatin eller cisplatin til patienter med fremskreden ventrikelkræft, støtter anvendelse af Xeloda til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (REAL-2). I dette studie blev 1002 patienter randomiseret i et 2x2 faktor design til en af følgende fire arme:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dagligt givet som kontinuerlig infusion via et centralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt givet kontinuerligt).
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dagligt givet som kontinuerlig infusion via en central linje).
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt givet kontinuerligt).

Den primære effektanalyse i per protokolpopulationen demonstrerede non-inferioritet i samlet overlevelse for capecitabin versus 5-FU regimerne (hazard ratio 0,86; 95 % konfidensinterval 0,8 - 0,99) og for oxaliplatin mod cisplatinbaserede regimer (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensinterval 0,80 - 1,1). Den mediane samlede overlevelse var 10,9 måneder for de capecitabinbaserede regimer og 9,6 måneder for de 5-FU-baserede regimer. Den mediane samlede overlevelse var 10,0 måneder for de cisplatinbaserede regimer og 10,4 måneder for de oxaliplatin-baserede regimer.

Xeloda har også været anvendt i kombination med oxaliplatin til behandling af fremskreden ventrikelkræft. Studier med Xeloda-monoterapi indikerer, at Xeloda har effekt i fremskreden ventrikelkræft.

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og fremskreden ventrikelkræft, metaanalyse

En metaanalyse af seks kliniske forsøg (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 og M17032) støtter, at Xeloda kan erstatte 5-FU i mono- og kombinationsbehandling af gastrointestinal kræft. Den poolede analyse omfatter 3097 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt Xeloda, og 3074 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt 5-FU. Den mediane samlede overlevelse var 703 dage (95 % konfidensinterval: 671, 745) hos patienter, som blev behandlet med regimer, der indeholdt Xeloda og 683 dage (95 % konfidensinterval: 646, 715) hos patienter, som blev behandlet med regimer, der indeholdt 5-FU. Hazard ratio for samlet overlevelse var 0,94 (95 % konfidensinterval: 0,89; 1,00; p = 0,0489). Det indikerer, at regimer, som indeholder Xeloda, er superior i forhold til regimer, som indeholder 5-FU.

#### Brystkræft:

##### *Kombinationsbehandling med Xeloda og docetaxel ved lokal avanceret eller metastatisk brystkræft*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie støtter anvendelsen af Xeloda i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi, inklusive et anthracyklin, har svigtet. I dette studie randomiseredes 255 patienter til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause og behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel (p = 0,0126). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + Xeloda) vs. 352 dage (docetaxel alene). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (Xeloda + docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel alene); p = 0,0058. Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel (p < 0,0001). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (Xeloda + docetaxel) vs. 128 dage (docetaxel alene).

*Monoterapi med Xeloda efter svigt af taxaner og kemoterapi, som indeholder antracykliner, og af patienter til hvem behandling med antracykliner ikke er indiceret*

Data fra to kliniske multicenterstudier i fase II støtter anvendelsen af Xeloda-monoterapi hos patienter, hos hvem taxoider og et anthracyklinindeholdende kemoterapiregime har svigtet, eller hos hvem yderligere anthracyklinbehandling ikke er indiceret. I disse studier blev 236 patienter behandlet med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause). De totale objektive responsrater (investigators vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andet studie). Den mediane tid indtil progression var 93 og 98 dage. Den mediane overlevelse var 384 og 373 dage.

#### Alle indikationer:

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med Xeloda-monoterapi eller Xeloda i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at patienter behandlet med Xeloda, som udviklede hand-foot syndrom, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke udviklede hand-foot syndrom: gennemsnitlige samlede overlevelse var 1.100 dage (95 % konfidensinterval 1.007; 1.200) versus 691 dage (95 % konfidensinterval 638; 754). Hazard ratio var 0,61 (95 % konfidensinterval 0,56; 0,66).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Capecitabins farmakokinetik er undersøgt i dosisintervallet 502 – 3.514 mg/m<sup>2</sup>/dag. Parametrene for capecitabin, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) var ens på dag 1 og 14. AUC for 5-FU var 30-35 % højere på dag 14. Dosisreduktion af capecitabin nedsætter den systemiske eksponering for 5-FU mere end svarende til dosisproportionaliteten på grund af den aktive metabolits non-lineære farmakokinetik.

*Absorption:* Efter oral administration absorberes capecitabin hurtigt og fuldstændigt efterfulgt af en omfattende omdannelse til metabolitterne 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administration sammen med føde nedsætter hastigheden af capecitabinabsorptionen, men medfører kun mindre virkning på 5'-DFURs AUC og på AUC af den efterfølgende metabolit 5-FU. Efter en dosis på 1250 mg/m<sup>2</sup> efter indtagelse af føde var peak-plasmakoncentrationerne på dag 14 (C<sub>max</sub>, µg/ml) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 og 5,46. Tiden indtil peak-plasmakoncentrationen (T<sub>max</sub>, timer) var 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 og 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> værdierne (µg•time/ml) var 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 og 36,3.

*Proteinbinding:* Humane plasmaundersøgelser *in vitro* har vist at capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU er hhv. 54 %, 10 %, 62 % og 10 % bundet til protein, hovedsageligt til albumin.

*Metabolisme:* Capecitabin metaboliseres først af hepatisk carboxylesterase til 5'-DFCR, som derefter omdannes til 5'-DFUR af cytidindeaminase, som fortrinsvis findes i leveren og i tumorvæv. Den videre katalytiske aktivering af 5'-DFUR sker derefter ved hjælp af thymidinofosforylase (ThyPase). Enzymerne, som er involverede i den katalytiske aktivering findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. Den sekventielle enzymatiske biotransformation af capecitabin til 5-FU fører til højere koncentrationer inden i tumorcellerne. For så vidt angår kolorektale tumorer synes dannelsen af 5-FU hovedsageligt at være lokaliseret til stromale tumorceller. Efter oral administration af capecitabin til patienter med kolorektalkræft var forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstødende væv 3,2 (spændvidde: 0,9 – 8,0). Forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i tumor og plasma var 21,4 (spændvidde: 3,9 – 59,9, n=8), mens forholdet mellem normalt væv og plasma var 8,9 (spændvidde: 3,0 – 25,8, n=8). Thymidinofosforylaseaktiviteten var 4 gange større i primært kolorektalt tumorvæv end i det tilstødende normale væv. I henhold til immunohistokemiske studier synes thymidinofosforylase hovedsageligt lokaliseret i stromale tumorceller.

5-FU nedbrydes yderligere af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det meget mindre toksiske dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Endeligt spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL), som udskilles i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) aktiviteten er det hastighedsbestemmende trin. DPD deficit kan medføre øget toksicitet af capecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Elimination:* Eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ , timer) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Capecitabin og dets metabolitter udskilles primært i urinen. 95,5 % af den indgivne capecitabindosis gen fandtes i urinen. Udskillelse i fæces er minimal (2,6 %). Hovedmetabolitten som udskilles i urinen er FBAL, der repræsenterer 57 % af den indgivne dosis. Ca. 3 % af den indgivne dosis udskilles uændret i urinen.

*Kombinationsbehandling:* Fase I-studier, som evaluerede Xelodas effekt på enten docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af Xeloda på hverken docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik ( $C_{max}$  og AUC) og inden effekt af docetaxel eller paclitaxel på 5'-DFUR's farmakokinetik.

*Farmakokinetik i specielle populationer:* Efter Xeloda-behandling af 505 patienter med kolorektalkræft, som fik 1250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, blev der foretaget en populationsfarmakokinetisk analyse. Køn, tilstedeværelse eller fravær af levermetastaser ved baseline, Karnofsky Performance Status, total bilirubin, serum-albumin, ASAT og ALAT havde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken af 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

*Patienter med leverinsufficiens pga. levermetastaser:* I henhold til et farmakokinetisk studie på kræftpatienter med let til moderat leverinsufficiens pga. levermetastaser kan capecitabins biotilgængelighed og eksponeringen for 5-FU øges sammenlignet med patienter uden leverinsufficiens. Der findes ingen farmakokinetiske data om patienter med svær leverinsufficiens.

*Patienter med nyreinsufficiens:* Baseret på et farmakokinetisk studie hos kræftpatienter med let til svær nyreinsufficiens er der ingen tegn på effekt af creatininclearance på farmakokinetikken af det intakte lægemiddel og 5-FU. Creatininclearance påvirkede den systemiske eksponering af 5'-DFUR (35 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %) og FBAL (114 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %). FBAL er en metabolit uden antiproliferativ aktivitet.

*Ældre patienter:* Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser, som omfattede patienter i mange aldre (27 – 86 år), og som omfattede 234 (46 %) patienter, som var mindst 65 år, spillede alderen ingen rolle for farmakokinetikken af 5'-DFUR og 5-FU. FBAL's AUC steg med alderen (20 % stigning i alder medførte 15 % stigning i FBAL's AUC). Denne stigning skyldes formentlig en ændring i nyrefunktionen.

*Etniske faktorer:* Efter oral administration af 825 mg/m<sup>2</sup> capecitabin to gange dagligt i 14 dage, havde patienter af japansk oprindelse (n=18) omkring 36 % lavere  $C_{max}$  og 24 % lavere AUC for capecitabin end patienter af kaukasisk oprindelse (n=22). Patienter af japansk oprindelse havde også omkring 25 % lavere  $C_{max}$  og 34 % lavere AUC for FBAL end patienter af kaukasisk oprindelse. Den kliniske betydning af disse forskelle er ukendt. Der forekom ingen signifikant forskel i eksponeringen af andre metabolitter (5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsforsøg med gentagne doser førte dagligt oral administration af capecitabin til cynomolgusabe og mus til toksiske virkninger, typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, det lymfoide og det hæmatopoietiske system. De toksiske virkninger var reversible. Efter behandling med capecitabin er der set hudtoksicitet, karakteriseret ved degenerative/regressive forandringer. Capecitabin var fri for hepatisk og CNS toksicitet. Der blev set kardiovaskulær toksicitet (f.eks. forlængelse af PR- og QT-intervallet) hos cynomolgusabe efter intravenøs administration (100 mg/kg), men ikke efter gentagen oral dosering (1.379 mg/m<sup>2</sup>/dag)

Et to-års carcinogenicitetsstudie på mus gav ikke holdepunkter for at capecitabin var carcinogent.

I standardfertilitetsundersøgelser blev der observeret påvirkning af fertiliteten på hunmus, som fik capecitabin, men effekten var dog reversibel efter en stoffri periode. Desuden indtraf der i en 13-ugers undersøgelse atrofiske og degenerative forandringer i reproduktionsorganerne hos hanmus; forandringerne var dog reversible efter en stoffri periode.

I embryotoksiske forsøg og i teratogenicitetsforsøg hos mus blev der set dosisrelaterede stigninger i føtal resorption og teratogenicitet. Hos aber blev der set abort og embryoletalitet efter høje doser, men der var ikke tegn på teratogenicitet.

Capecitabin var ikke mutagent *in vitro* overfor bakterier (Ames test) eller overfor celler fra pattedyr (kinesisk hamster V79/HPRT gene mutation assay). Capecitabin var dog ligesom andre nukleosidanaloger (dvs. 5-FU) klastogent på humane lymfocytter (*in vitro*), og der var et positivt trend i *in vivo* mikronukleustesten på mus.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Tabletkernen:*

vandfri lactose,  
croscarmellosenatrium,  
hypromellose,  
mikrokrystallinsk cellulose,  
magnesiumstearat

*Tabletovertrukket:*

hypromellose,  
titandioxid (E171),  
gul og rød jernoxid (E172),  
talcum.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Art: PVC/PVDC blistre

Indhold: 60 filmovertrukne tabletter (6 blistre a 10 tabletter)

### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/163/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 02 februar 2001  
Dato for første registrering: 02 februar 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xeloda 500 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

500 mg capecitabin.

Hjælpestof: 52 mg vandfri lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Ferskenfarvet filmovertrukket, bikonveks, aflang tablet med mærkningen "500" på den ene side og "Xeloda" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xeloda er indiceret som adjuverende behandling af patienter, som er opereret for stadium III (Dukes stadium C) kolonkræft (se pkt. 5.1).

Xeloda er indiceret til behandling af metastatisk kolorektalkræft (se pkt. 5.1).

Xeloda er indiceret til 1. linjebehandling af patienter med fremskreden ventrikelkræft i kombination med et platinbaseret regime (se pkt. 5.1).

Xeloda i kombination med docetaxel (se pkt. 5.1) er indiceret til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af cytotoxisk kemoterapi. Tidligere behandling skal have omfattet et anthracyklin. Xeloda er også indiceret som monoterapi til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft efter svigt af taxoider og et kemoterapiregime indeholdende et anthracyklin eller hos hvem anthracyklin-behandling ikke er indiceret.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Xeloda må kun ordineres af en kvalificeret læge med erfaring i brug af antineoplastiske stoffer. Xeloda skal synkes hele med vand senest 30 minutter efter et måltid. Behandlingen skal seponeres, hvis sygdommen progredierer, eller der ses intolerabel toksicitet. Standard og reducerede initialdosisberegninger af Xeloda på 1.250 mg/kg og 1.000 mg/kg ud fra legemsoverfladeareal er anført i henholdsvis tabel 1 og 2.

Anbefalet dosering (se pkt. 5.1):

#### Monoterapi

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og brystkræft

Den anbefalede initialdosis ved Xeloda-monoterapi, til adjuverende behandling af kolonkræft, til behandling af metastatisk kolorektalkræft eller af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er 1.250 mg/m<sup>2</sup> administreret to gange dagligt (morgen og aften, svarende til en dagligt dosis på 2.500 mg/m<sup>2</sup>) i 14 dage, efterfulgt af 7 dages pause. Den anbefalede totale behandlingsvarighed for adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft er 6 måneder.

### Kombinationsbehandling

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og ventrikelkræft

Ved kombinationsbehandling skal den anbefalede initialdosis af Xeloda reduceres til 800-1.000 mg/m<sup>2</sup>, når det administreres to gange daglig i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage eller til 625 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig, når det gives kontinuerligt (se pkt. 5.1). Inklusion af biologiske lægemidler i et kombinationsregime har ingen effekt på initialdosis af Xeloda. Præmedicinering til opretholdelse af adækvat hydrering og antiemetisk behandling påbegyndes, i henhold til produktresuméet for cisplatin, før administration af cisplatin hos de patienter, som får kombinationsbehandling med Xeloda og cisplatin. Præmedicinering med antiemetika i overensstemmelse med produktresuméet for oxaliplatin anbefales til patienter, som får kombinationen af Xeloda og oxaliplatin. Adjuverende behandling af patienter med stadium III kolonkræft anbefales i en periode på 6 måneder.

#### Brystkræft

I kombination med docetaxel er den anbefalede Xeloda-dosis til behandling af metastatisk brystkræft 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause, kombineret med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> givet som 1 times intravenøs infusion hver 3. uge. Præmedicinering med et oralt kortikosteroid, som f.eks. dexamethason, af patienter, som får en kombination af Xeloda og docetaxel, bør ifølge produktresuméet for docetaxel påbegyndes, før der gives docetaxel.

#### Xeloda-dosisberegninger

Tabel 1 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en Xeloda-initial dosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup>

	Dosisniveau på 1.250 mg/m <sup>2</sup> (to gange dagligt)				
	Fuld dosis  1.250 mg/m <sup>2</sup>	Antal 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)		Reduceret dosis (75 %)  950 mg/m <sup>2</sup>	Reduceret dosis (50 %)  625 mg/m <sup>2</sup>
Legemsover- fladeareal (m <sup>2</sup> )	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (mg)
≤1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 – 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabel 2 Standard og reducerede dosisberegninger ud fra legemsoverfladeareal for en Xeloda-initial dosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup>

	Dosisniveau på 1.000 mg/m <sup>2</sup> (to gange dagligt)				
	Fuld dosis  1.000 mg/m <sup>2</sup>	Antal 150 mg tabletter og/eller 500 mg tabletter pr. dosering (hver dosering skal gives morgen og aften)		Reduceret dosis (75 %)  750 mg/m <sup>2</sup>	Reduceret dosis (50 %)  500 mg/m <sup>2</sup>
Legemsover- fladeareal (m <sup>2</sup> )	Dosis pr. dosering (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pr. dosering (mg)	Dosis pr. dosering (mg)
≤1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Dosisjusteringer under behandlingen:

Generelt

Toksicitet som skyldes administration af Xeloda kan behandles symptomatisk og/eller med modifikation af Xeloda-dosis (afbrydelse af behandlingen eller reduktion af dosis). Når dosis først er sat ned, bør den ikke sættes op igen på et senere tidspunkt. For de toksiciteter, for hvilke den behandelende læge anser det for usandsynligt, at disse kan udvikle sig til at blive alvorlige eller livstruende, som f.eks. alopeci, smagsændringer og negleforandringer, kan behandlingen fortsættes med uændret dosis uden dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse. Patienter, som tager Xeloda, skal informeres om nødvendigheden af straks at stoppe behandlingen, hvis der kommer moderat eller svær toksicitet. Xeloda-doser som ikke tages på grund af toksicitet erstattes ikke. De anbefalede dosismodifikationer for toksicitet er følgende:

Tabel 3 Dosisreduktion af Xeloda (3-ugers serier eller kontinuerlig behandling)

Toksicitet graduering*	Dosisændringer under en behandlingsserie	Dosisjustering for næste serie/dosis (% af begyndelsesdosis)
• <i>Grad 1</i>	Fortsæt med samme dosis	Fortsæt med samme dosis
• <i>Grad 2</i>		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	100 %
ved 2. forekomst		75 %
ved 3. forekomst		50 %
ved 4. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant
• <i>Grad 3</i>		
ved 1. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	75 %
ved 2. forekomst		50 %
ved 3. forekomst		Ikke relevant

Toksicitet graduering*	Dosisændringer under en behandlingsserie	Dosisjustering for næste serie/dosis (% af begyndelsesdosis)
• Grad 4		
ved 1. forekomst	Seponer behandlingen permanent <i>eller</i> hvis lægen skønner at det bedste for patienten er at fortsætte så afbryd behandlingen indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1	50 %
ved 2. forekomst	Seponer behandlingen permanent	Ikke relevant

\* I følge National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) eller Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) fra Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3,0. Vedrørende hand-foot-syndrom og hyperbilirubinæmi se pkt. 4.4).

Hæmatologi: Patienter, som ved baseline har et neutrofilantal  $< 1,5 \times 10^9/l$  og/eller et trombocytantal  $< 100 \times 10^9/l$ , bør ikke behandles med Xeloda. Hvis uplanlagte laboratorieresultater under en behandlingscyklus viser, at neutrofilantallet falder til under  $1,0 \times 10^9/l$ , eller antallet af blodplader falder til under  $75 \times 10^9/l$ , bør behandling med Xeloda seponeres.

Dosisændringer på grund af toksicitet når Xeloda anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler:

Når Xeloda anvendes i tre ugers serie i kombination med andre lægemidler, skal dosisændring foretages i henhold til tabel 3 ovenfor for Xeloda og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel/de andre lægemidler.

Hvis det ved starten af en behandlingsserie er indiceret at udsætte enten behandlingen med Xeloda eller det andet lægemiddel/de andre lægemidler, skal behandlingen med alle lægemidler udsættes, og behandlingen kan kun genoptages, når betingelserne for genoptagelse af behandling med alle lægemidler er opfyldt.

For de toksiske virkninger, der af den behandlende læge under en behandlingsserie ikke anses for at være relateret til Xeloda, bør behandlingen med Xeloda fortsætte, og dosis af det andet lægemiddel bør justeres i henhold til det pågældende produktresumé.

Hvis behandling med det/de andet/andre lægemiddel/lægemidler skal afbrydes permanent, kan behandlingen med Xeloda genoptages, når betingelserne for genoptagelse af behandlingen med Xeloda er opfyldt.

Dette gælder for alle indikationer og for alle særlige populationer.

Dosisændring på grund af toksicitet når Xeloda anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler: Dosisændring på grund af toksicitet, når Xeloda anvendes kontinuerligt i kombination med andre lægemidler, skal foretages efter tabel 3 ovenfor for Xeloda og efter det pågældende produktresumé for det andet lægemiddel/de andre lægemidler.

Dosisjusteringer for særlige populationer:

Leverinsufficiens: På grund af utilstrækkelige tilgængelige sikkerheds- og effektdata hos patienter med nedsat leverfunktion er der ingen anbefalet dosering. Der er ingen data vedrørende leverinsufficiens på grund af cirrhose eller hepatitis.

Nyreinsufficiens: Xeloda er kontraindiceret til patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin-clearance under 30 ml/min ved baseline)[Cockcroft og Gault]. Incidensen af bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 er højere hos patienter med moderat nyreinsufficiens (creatinin-clearance 30-50 ml/min ved baseline), sammenlignet med den samlede population. Til patienter med moderat nyreinsufficiens ved baseline anbefales det at reducere dosis til 75 % af en initialdosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup>. Til patienter med moderat nyreinsufficiens ved baseline er det for en initialdosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> ikke nødvendigt med dosisjustering. Til patienter med let nyreinsufficiens (creatinin-clearance 51 – 80 ml/min ved baseline) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis patienterne under behandlingen får uønskede hændelser af grad 2, 3 eller 4 tilrådes omhyggelig overvågning og øjeblikkelig afbrydelse af behandlingen med efterfølgende dosisjustering som beskrevet i Tabel 3 ovenover. Xeloda bør seponeres, hvis den beregnede kreatinin-clearance under behandling falder til et niveau under 30 ml/min. Rekommendationer for dosisjustering ved nyreinsufficiens gælder både for monoterapi og for kombinationsbehandling (se også afsnittet om ældre nedenfor).

Der er ingen erfaring med behandling af børn (under 18 år).

#### Ældre:

Under monoterapi med Xeloda er justering af initialdosis ikke nødvendig. Behandlingsrelaterede bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller 4 var dog hyppigere hos patienter ≥ 60 år sammenlignet med yngre patienter.

Ældre patienter (≥ 65 år) havde, sammenlignet med yngre patienter, flere bivirkninger af grad 3 og 4, inklusiv dem, som førte til seponering, når Xeloda blev anvendt i kombination med andre lægemidler. Omhyggelig monitorering af patienter ≥ 60 år tilrådes.

- I kombination med docetaxel blev observeret en øget incidens af grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede bivirkninger og behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger hos patienter på 60 år og derover (se pkt. 5.1). Til patienter på 60 år og derover anbefales det at reducere initialdosis af Xeloda til 75 % af vanlig initialdosis (950 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt). Hvis der ikke ses toksicitet hos patienter ≥ 60 år, som behandles med en nedsat initial Xeloda-dosis i kombination med docetaxel, kan Xeloda-dosis med forsigtighed øges til 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt.
- I kombination med irinotecan: Til patienter på 65 år og derover bør der anvendes en reduceret initialdosis på 800 mg/m<sup>2</sup> Xeloda to gange dagligt.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Tidligere alvorlige og uventede reaktioner på behandling med fluorpyrimidin,
- Overfølsomhed overfor capecitabin eller et eller flere af hjælpestofferne eller fluorouracil,
- Patienter med kendt dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) deficit,
- Graviditet og amning,
- Patienter med svær leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni,
- Patienter med svær leverinsufficiens,
- Patienter med svær nyreinsufficiens (creatinin-clearance under 30 ml/min),
- Behandling med sorivudin eller kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin (se pkt. 4.5).
- Hvis der forekommer kontraindikationer til enhver af stofferne i kombinationsregimet, bør det pågældende stof ikke anvendes.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Dosisbegrænsende toksicitet* omfatter diarré, mavesmerter, kvalme, stomatitis og hand-foot syndrome (hand-foot hudreaktioner, palmo-plantar erythrodysæstesi). De fleste bivirkninger er reversible og kræver ikke seponering af behandlingen, selvom nogle doser måske skal springes over eller reduceres.

*Diarré.* Patienter med svær diarré bør monitoreres omhyggeligt og gives væske og elektrolyttilskud, hvis de dehydreres. Der kan anvendes standardbehandling imod diarré (f.eks. loperamid). NCIC CTC grad 2 diarré defineres som en øgning til 4 til 6 afføringer/dag eller natlige afføringer, grad 3 diarré som en øgning til 7 til 9 afføringer/dag eller inkontinens og malabsorption, og grad 4 diarré som en øgning til flere end 10 afføringer/dag eller stærkt blodig diarré eller behov for parenteral støttebehandling. Dosis skal reduceres om nødvendigt (se pkt. 4.2).

*Dehydrering:* Dehydrering bør forebygges eller korrigeres så snart, den forekommer. Patienter med anoreksi, asteni, kvalme, opkastning eller diarré kan hurtigt blive dehydrerede. Ved dehydrering af grad 2 (eller højere), bør behandlingen med Xeloda straks seponeres, og dehydreringen korrigeres. Behandlingen bør ikke genoptages, før patienten er rehydreret, og udløsende årsager er korrigerede eller kontrollerede. Dosis ændres i henhold til de ovenfor anførte retningslinjer for den udløsende bivirkning (se pkt. 4.2).

*Hand-foot syndrom* (også kendt som hand-foot hudreaktion, palmo-plantar erythrodysæstesi eller kemoterapiinduceret acralt erytem). Grad 1 hand-foot syndrom defineres som følelsesløshed, dysæstesi/paræstesi, prikken, hævelse eller erytem uden smerter af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der ikke påvirker patienternes daglige aktiviteter.

Grad 2 hand-foot syndrom defineres som smertefuld erytem og hævelse af hænderne og/eller fødderne og/eller ubehag der påvirker patienternes daglige aktiviteter.

Grad 3 hand-foot syndrom defineres som fugtig afskalning, ulceration, blisterdannelse og svær smerte af hænderne og/eller fødderne og/eller svært ubehag der forårsager at patienten ikke kan passe sit arbejde og er ude af stand til at udføre daglige aktiviteter. Hvis der optræder grad 2 eller 3 hand-foot syndrom skal behandlingen med Xeloda afbrydes indtil symptomerne forsvinder eller er aftaget i intensitet til grad 1. Efter grad 3 hand-foot syndrom skal dosis sættes ned. Hvis Xeloda og cisplatin anvendes i kombination, frarådes anvendelse af vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin) til behandling af symptomatisk eller sekundær profylaktisk behandling af hand-foot-syndrom, da der er offentliggjort meddelelser om, at det kan nedsætte virkningen af cisplatin.

*Kardiotoksicitet.* Fluorpyrimidinterapi har været ledsaget af kardiotoksicitet, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris, dysrytmier, kardiogent shock, pludselig død og ekg-ændringer (herunder meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse). Disse bivirkninger kan optræde hyppigere hos patienter med tidligere koronarinsufficiens. Der er rapporteret om kardiale arytmier (herunder ventrikelflimren, torsades de pointes og bradykardi), angina pectoris, myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og kardiomyopati hos patienter, som får Xeloda. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter, som har signifikant hjertesygdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se pkt. 4.8).

*Hypo- eller hyperkalcæmi.* Der er rapporteret om hypo- og hyperkalcæmi under behandling med Xeloda. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med tidligere hypo- eller hyperkalcæmi (se pkt. 4.8).

*Centrale eller perifere nervesystem.* Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med sygdomme i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, f.eks. hjernemetastaser eller neuropati (se pkt. 4.8).

*Diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser.* Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med diabetes mellitus eller elektrolytforstyrrelser, da disse kan forværres under behandling med Xeloda.

*Antikoagulantia af coumarintypen.* I et lægemiddel-interaktionsstudie med enkeltdosis administration af warfarin, var der en signifikant stigning i middel-AUC (+ 57 %) af S-warfarin. Disse resultater tyder på en interaktion, sandsynligvis på grund af capecitabins hæmning af cytokrom P450 2C9 isoenzymsystemet. Hos patienter, som samtidig får behandling med Xeloda og orale antikoagulantia af coumarintypen, skal antikoagulansresponsen (INR eller protrombintiden) monitoreres tæt, og antikoagulansdosis justeres, om nødvendigt (se pkt. 4.5).

*Leverinsufficiens.* Da der ikke findes sikkerheds- og effektdata hos patienter med leverinsufficiens skal anvendelsen af Xeloda kontrolleres omhyggeligt hos patienter med let til moderat leverdysfunktion, uanset om der er levermetastaser eller ej. Hvis der forekommer behandlingsrelaterede stigninger af bilirubin  $> 3,0 \times \text{UNL}$  eller af hepatiske aminotransferaser (ALAT og ASAT)  $> 2,5 \times \text{UNL}$  skal behandlingen med Xeloda straks afbrydes. Behandlingen med Xeloda-monoterapi kan genoptages, når bilirubin er faldet til  $\leq 3,0 \times \text{UNL}$  eller levertransaminaserne er faldet til  $\leq 2,5 \times \text{UNL}$ .

*Nyreinsufficiens.* Sammenlignet med hele populationen er hyppigheden af bivirkninger grad 3 eller 4 forøget hos patienter med moderat nyreinsufficiens (creatininclearance 30-50 ml/min) (se pkt. 4.2 og pkt. 4.3).

Da dette lægemiddel indeholder vandfri lactose som hjælpestof, bør patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption ikke anvende denne medicin.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

##### Interaktion med andre lægemidler:

*Antikoagulantia af coumarintypen:* der er rapporteret om ændrede koagulationsparametre og/eller ændret blødning hos patienter som tog Xeloda sammen med antikoagulantia af coumarintypen såsom warfarin og phenprocoumon. Disse bivirkninger indtraf fra flere dage og op til flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Xeloda og, i nogle få tilfælde, i op til en måned efter ophør med Xeloda. I et klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie øgede behandling med Xeloda, efter en enkelt dosis på 20 mg warfarin, S-warfarin-AUC med 57 %, og INR-værdien steg med 91 %. Da R-warfarins metabolisme ikke var påvirket, tyder disse resultater på, at capecitabin nedregulerer isoenzym 2C9, men ikke har effekt på isoenzymerne 1A2 og 3A4. Patienter som tager antikoagulantia af coumarintypen sammen med Xeloda skal kontrolleres regelmæssigt mht. ændringer i deres koagulationsparametre (PT eller INR), og antikoagulansdosis skal om nødvendigt justeres.

*Phenytoin:* i enkelte tilfælde er der, under samtidig behandling med Xeloda og phenytoin, rapporteret om stigninger i plasmakoncentrationerne af phenytoin, som har medført symptomer på fenytointoksikation. Patienter, som tager phenytoin og Xeloda samtidigt, skal kontrolleres regelmæssigt mht. stigninger i phenytoin-plasmakoncentrationerne.

*Folinsyre:* et studie om kombination af Xeloda og folinsyre tyder på, at folinsyre ikke har væsentlig effekt på farmakokinetikken af Xeloda og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid en effekt på Xelodas farmakodynamik og dets toksicitet kan blive forstærket af folinsyre: maksimum tolererbar dosis (MTD) af Xeloda efter behandling med Xeloda alene er ved intermitterende behandling  $3.000 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, hvorimod den kun er  $2.000 \text{ mg/m}^2$  pr. dag, når Xeloda kombineres med folinsyre (30 mg oralt to gange dagligt).

*Sorivudin og analoger:* der er beskrevet en klinisk signifikant interaktion mellem de to lægemidler, sorivudine og 5-FU, som et resultat af sorivudines hæmning af dihydropyrimidindehydrogenase. Interaktionen, som medfører øget fluoropyrimidintoksicitet, er potentiel dødelig. Xeloda må derfor ikke administreres sammen med sorivudin eller kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin (se pkt. 4.3). Der skal være en periode på mindst 4 uger mellem endt behandling med sorivudin eller dets kemisk beslægtede stoffer, såsom brivudin og initieringen af Xelodabehandling.

*Antacida:* man har undersøgt virkningen af et antacidum indeholdende aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid på capecitabins farmakokinetik. Der var en mindre stigning i plasmakoncentrationerne af capecitabin og en af metabolitterne (5'DFCR), men ingen virkning på de 3 hovedmetabolitter (5'DFUR, 5-FU og FBAL).

*Allopurinol*: der er set interaktion mellem allopurinol og 5-FU, med mulig nedsat effekt af 5-FU. Samtidig anvendelse af allopurinol og Xeloda bør undgås.

*Interaktion med cytokrom P-450*: vedrørende potentielle interaktioner med isoenzymerne 1A2, 2C9 og 3A4 se interaktioner med antikoagulantia af coumarintypen.

*Interferon-alfa*: Xelodas MTD var 2.000 mg/m<sup>2</sup>/dag, når det kombineredes med interferon alfa-2a (3 MIE/m<sup>2</sup>/dag) sammenlignet med 3.000 mg/m<sup>2</sup>/dag, når Xeloda blev givet alene.

*Stråleterapi*: MTD for Xeloda alene ved anvendelse af det intermitterende regime er 3.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, hvorimod MTD er 2.000 mg/m<sup>2</sup> pr. dag, når Xeloda kombineres med stråleterapi ved kolorektalkræft, enten ved anvendelse af en kontinuerlig behandling eller anvendt dagligt fra mandag til fredag under en seks ugers serie med stråleterapi.

*Oxaliplatin*: Der optrådte ingen klinisk betydende forskelle i eksponeringen for capecitabin eller dets metabolitter, frit platin eller total platin, når capecitabin blev administreret i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab.

*Bevacizumab*: Bevacizumab havde ingen klinisk signifikant virkning på capecitabins farmakokinetiske parametre eller dets metabolitter under tilstedeværelse af oxaliplatin.

Interaktion med føde: i alle kliniske undersøgelser blev patienterne instrueret i at tage Xeloda senest 30 min efter et måltid. Da sikkerheds- og effektdata er baseret på administration sammen med maden anbefales det at tage Xeloda sammen med et måltid. Administration sammen med mad nedsætter absorptions hastigheden af capecitabin (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til ikke at blive gravide, så længe de behandles med Xeloda. Hvis en patient bliver gravid under behandling med Xeloda, skal hun informeres om den mulige risiko for fostret.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Xeloda til gravide kvinder, men det antages imidlertid, at Xeloda kan forårsage føtale skader, hvis det gives til gravide. I reproduktionstoksicitetsundersøgelser på dyr forårsagede administration af Xeloda embryoletalitet og teratogenicitet. Disse fund er forventede virkninger af fluoropyrimidinderivater. Xeloda er kontraindiceret under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om Xeloda udskilles i human mælk. Der er fundet betragtelige koncentrationer af capecitabin og dets metabolitter i mælken hos diegivende mus. Amning skal afbrydes under behandling med Xeloda.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Xeloda påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Xeloda kan forårsage svimmelhed, træthed og kvalme.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *a. Sammendrag af sikkerhedsprofilen*

Den overordnede sikkerhedsprofil for Xeloda er baseret på data fra flere end 3.000 patienter, der fik Xeloda-monoterapi eller Xeloda i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. Sikkerhedsprofilen for Xeloda-monoterapi i populationerne med metastatisk brystkræft,

metastatisk kolorektalkræft og adjuverende kolonkræft er sammenlignelige. Detaljeret beskrivelse af de største forsøg inklusive forsøgsdesign og overordnede effektresultater findes i pkt. 5.1.

De mest almindelige rapporterede og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterede bivirkninger var gastrointestinale symptomer (specielt diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter og stomatitis), hand-foot syndrom (palmo-plantar erythrodysestesi), træthed, asteni, anoreksi, kardiotoxicitet, øget renal dysfunktion hos dem med præeksisterende kompromitteret nyrefunktion samt trombose/embolisme.

*b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform*

De bivirkninger, der af den behandlende investigator blev vurderet som muligvis, sandsynligvis eller tvivlsomt relateret til administrationen af Xeloda er angivet i tabel 4 for Xeloda-monoterapi og i tabel 5 for Xeloda givet i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De efterfølgende overskrifter rangerer bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) og ikke almindelig ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Xeloda-monoterapi:

Tabel 4 anfører de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af Xeloda-monoterapi baseret på en samlet analyse af sikkerhedsdata fra 3 store studier med flere end 1.900 patienter (studierne M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningerne er anført i passende frekvensgruppering ud fra den overordnede hyppighed i den samlede analyse..

Tabel 4 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter behandlet med Xeloda-monoterapi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>
	<b>Alle grader</b>	<b>Alle grader</b>	<b>Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	-	Herpes viral infektion, Nasopharyngitis, Infektion i de nedre luftveje	Sepsis, Urinvejsinfektion, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Oral candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Svampeinfektion, Infektion, Tandbyld
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)</i>	-	-	Lipom

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>
	<b>Alle grader</b>	<b>Alle grader</b>	<b>Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Blod og lymfesystem</i>	-	Neutropeni, Anæmi	Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Thrombocytopeni, Leukopeni, Hæmolytisk anæmi, Øget international normaliseret ratio (INR)/forlænget protrombintid
<i>Immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Anoreksi	Dehydrering, Nedsat appetit, Vægttab	Diabetes, Hypokaliæmi, Appetitforstyrrelser, Underernæring, Hypertriglyceridæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	-	Søvnløshed, Depression	Konfusion, Panikanfald, Nedtrykthed, Nedsat libido
<i>Nervesystemet</i>	-	Hovedpine, Sløvhed, Svimmelhed, Paræstesi, Smagsforstyrrelser	Afasi, Hukommelsessvækkelse Ataksi, Synkope, Balanceforstyrrelser, Føleforstyrrelser, Perifer neuropati
<i>Øjne</i>	-	Øget tåresekretion, Conjunctivitis, Øjenirritation	Nedsat visual skarphed, Diplopi
<i>Øre og labyrint</i>	-	-	Vertigo, Øresmerter
<i>Hjerte</i>	-	-	Ustabil angina, Angina pectoris, Myokardiel iskæmi, Atrieflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus takykardi, Palpitationer
<i>Vaskulære sygdomme</i>	-	Thromboflebitis	Dyb venethrombose, Hypertension, Petekkier, Hypotension, Hedetur, Perifer kuldefølelse

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>
	<b>Alle grader</b>	<b>Alle grader</b>	<b>Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant</b>
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	-	Dyspnø, Epistaxis, Hoste, Rindende næse	Pulmonær emboli, Pneumothorax, Hæmoptyse, Asthma, Funktionsdyspnø
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré, Opkastning, Kvalme, Stomatitis, Abdominalsmerter	Gastrointestinal blødning, Konstipation, Øvre abdominale smerter, Dyspepsi, Flatulens, Mundtørhed	Intestinal obstruktion, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagi, Nedre abdominale smerter, Esophagitis, Abdominalt ubehag, Gastroøsofageal reflux, Colitis, Blod i afføringen
<i>Lever og galdeveje</i>	-	Hyperbilirubinæmi, Unormal leverfunktionstest	Gulsot
<i>Hud og subkutane væv</i>	Palmar-plantar erythrodysæsthesi syndrom	Udslæt, Alopeci, Erythem, Tør hud, Pruritus, Hyperpigmentering af huden, Makuløst udslæt, Afskalning af huden, Dermatitis, Pigmentændringer, Neglesygdom	Sår i huden, Udslæt, Urticaria, Fotosensitivitetsreaktioner, Palmart erythem, Hævelse i ansigtet, Purpura
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	-	Ekstremitetssmerter, Rygsmerte, Ledsmerter	Hævelse af led, Knoglesmerter, Ansigtssmerter, Muskuloskeletal stivhed, Muskelsvaghed
<i>Nyrer og urinveje</i>	-	-	Hydronefrose, Urininkontinens, Hæmaturi, Nokturi, Førøget blodkreatinin
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	-	-	Vaginal blødning

Systemorganklasse	Meget almindelig  Alle grader	Almindelig  Alle grader	Ikke almindelig  Alvorlige og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurderet som klinisk relevant
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, Asteni	Feber, Letargi, Perifere ødemer, Utilpashed, Brystsmerter	Ødem, Kuldegysninger, Influenzalignende symptomer, Kulderystelser, Øget kropstemperatur
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	-	-	Blister, Overdosis

#### Xeloda i kombinationsbehandling:

Tabel 5 viser de bivirkninger, der er forbundet med anvendelsen af Xeloda administreret i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer. De er baseret på sikkerhedsdata fra flere end 3.000 patienter. Bivirkningerne er anført i en passende frekvensgruppering (Meget almindelig eller Almindelig) i henhold til den højeste hyppighed, der er set i et af de store kliniske studier. Bivirkningerne er kun anført, hvis de er set **ud over** dem, set med Xeloda-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med Xeloda-monoterapi (se tabel 4). Ikke almindelige bivirkninger, der er rapporteret ved behandling med Xeloda i kombination med andre lægemidler, er i overensstemmelse med de bivirkningsrapporteringer, der er rapporteret for Xeloda-monoterapi eller for monoterapi med kombinationslægemidlet (i litteratur og/eller respektive produktresuméer).

Nogle af bivirkningerne er reaktioner, som er almindeligt observeret med kombinationslægemidlet (f.eks. perifer sensorisk neuropati med docetaxel eller oxaliplatin, hypertension set med bevacizumab); en forværring ved Xeloda-behandlingen kan dog ikke udelukkes.

Tabel 5 Sammenfatning af relaterede bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Xeloda i kombinationsbehandling set **ud over** bivirkninger efter behandling med Xeloda-monoterapi eller set **i en højere frekvensgruppe** sammenlignet med Xeloda-monoterapi

Systemorganklasse	Meget almindelig  Alle grader	Almindelig  Alle grader
Infektioner og parasitære sygdomme	-	Herpes zoster, urinvejsinfektion, oral candidiasis, øvre luftvejsinfektion, rhinitis, influenza, <sup>+</sup> infektion, oral herpes
Blod og lymfesystem	<sup>+</sup> Neutropeni, <sup>+</sup> leukopeni, <sup>+</sup> anæmi, <sup>+</sup> neutropenisk feber, trombocytopeni	Knoglemarvsdepression, <sup>+</sup> febril neutropeni
Immunsystemet	-	Hypersensitivitet
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypomagnesiæmi, hypokalciæmi, hyperglycæmi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b> <b>Alle grader</b>	<b>Almindelig</b> <b>Alle grader</b>
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	-	Søvnforstyrrelser, angst
<i>Nervesystemet</i>	Smagsforstyrrelser, paræstesi og dysæstesi, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, dysgeusi, hovedpine	Neurotoksicitet, tremor, neuralgi, hypersensitivitetsreaktioner, hypoæstesi
<i>Øjne</i>	Øget tåresekretion	Synsforstyrrelser, tørre øjne, øjensmerter, synsnedsættelse, sløret syn
<i>Øre og labyrint</i>	-	Tinnitus, hypoakusis
<i>Hjerte</i>	-	Atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom/infarkt
<i>Vaskulære sygdomme</i>	Ødem i underekstremiteter, hypertension, <sup>+</sup> embolisme og tromboser	Rødmen, hypotension, hypertensiv krise, hedetur, flebitis
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Ondt i halsen, pharynx-dysæstesi	Hikke, pharyngolaryngeal smerte, dysfoni
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Obstipation, dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, sår i munden, gastritis, abdominal distension, gastroøsofageal refluxsygdom, smerter i munden, dysfagi, rektal blødning, nedre abdominalsmerter, oral dysæstesi, oral paræstesi, oral hypoæstesi, abdominal ubehag
<i>Lever og galdeveje</i>	-	Unormal leverfunktion
<i>Hud og subkutane væv</i>	Alopeci, neglesygdomme	Hyperhidrosis, erytematøs udslæt, urticaria, nattesved
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteterne	Kæbesmerter, muskelspasmer, trismus, muskelsvaghed
<i>Nyrer og urinveje</i>	-	Hæmaturi, proteinuri, nedsat renal kreatininclearance, dysuri
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Pyreksi, svaghed, <sup>+</sup> letargi, temperaturintolerance	Mukosal inflammation, smerter i ekstremiteterne, smerter, kuldegysninger, brystmerter, influenzalignende symptomer, <sup>+</sup> feber, infusionsrelateret reaktion, reaktion på injektionsstedet, smerter på infusionsstedet, smerter på injektionsstedet
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	-	Kontusion

<sup>+</sup> For hver term er hyppigheden baseret på bivirkninger af alle grader. For termer markeret med ”+” er hyppigheden baseret på bivirkninger af grad 3-4. Bivirkningerne er anført i frekvensgruppering ud fra den højeste hyppighed set i en af de store kliniske studier.

#### Erfaringer efter markedsføringen

Efter markedsføringen er der yderligere blevet identificeret følgende alvorlige bivirkninger:

- Meget sjælden: stenose af tårekanalen
- Meget sjælden: der er blevet rapporteret leversvigt og kolestatisk hepatitis i kliniske studier og efter markedsføringen.

- Meget sjældent: ventrikelflimren, QT-forlængelse, torsades de pointes og bradykardi.

### *c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

#### *Hand-foot syndrom (se pkt. 4.4):*

For capecitabindosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hand-foot syndrom i alle grader med en hyppighed på 53 % til 60 % i capecitabin-monoterapi-studierne (bestående af studier i adjuverende behandling af kolonkræft, behandling af metastatisk kolorektalkræft og behandling af brystkræft). Den observerede hyppighed var på 63 % i capecitabin/docetaxel-armen i behandlingen af metastatisk brystkræft. For en capecitabindosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig på dagene 1 til 14 hver 3. uge blev der observeret hand-foot syndrom i alle grader med en hyppighed på 22 % til 30 % i capecitabin-kombinationsbehandling.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin-monoterapi eller capecitabin i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at hand-foot syndrom (alle grader) forekom hos 2066 (43 %) patienter gennemsnitligt 239 [95 % konfidensinterval 201, 288] dage efter behandlingsstart med capecitabin. I alle studierne kombineret var følgende kovarianter statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom: stigende capecitabin-startdosis (gram), faldende kumulativ capecitabin-dosis (0,1 \*kg), stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger, længere behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse), kvindeligt køn og med en god ECOG performancestatus ved baseline (0 versus ≥1).

#### *Diarré (se pkt. 4.4):*

Xeloda kan inducere forekomsten af diarré, hvilket er observeret i op til 50 % af patienterne.

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste i alle studier kombineret at følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af diarré: stigende capecitabin-startdosis (gram), længere behandlingsvarighed (uger), stigende alder (ved 10-års forøgelse) samt kvindeligt køn. Følgende kovarianter var statistisk signifikant associeret med en faldende risiko for udviklingen af diarré: øget kumulativ capecitabin-dosis (0,1 \*kg) og med stigende relativ dosisintensitet i de første seks uger.

#### *Kardiotoksicitet (se pkt. 4.4):*

Ud over de bivirkninger, der er anført i tabel 4 og 5, blev der i forbindelse med Xeloda-monoterapi observeret bivirkninger med en hyppighed på mindre end 0,1 %. Bivirkningerne er baseret på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier med 949 patienter (2 fase III- og 5 fase II-kliniske studier i metastatisk kolorektalkræft og metastatisk brystkræft) og omfatter: kardiomyopati, hjerteinsufficiens, dødsfald og ventrikulære ekstrasystoler.

#### *Encephalopati:*

Baseret på en samlet analyse af kliniske sikkerhedsdata fra 7 kliniske studier, blev der ud over de bivirkninger, som er anført i tabel 4 og 5, observeret encephalopati som værende forbundet med anvendelsen af Xeloda-monoterapi med en hyppighed på mindre end 0,1 %.

### *d. Særlige populationer*

#### *Ældre patienter (se pkt. 4.2):*

En analyse af sikkerhedsdata fra patienter ≥ 60 år, som behandlede med Xeloda-monoterapi og en analyse af patienter, som behandlede med Xeloda plus docetaxel, viste en stigning i incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 og 4 og af behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger, sammenlignet med patienter < 60 år. Der var flere patienter ≥ 60 år, som behandlede med Xeloda plus docetaxel, som måtte stoppe behandlingen tidligt på grund af bivirkninger, sammenlignet med patienter < 60 år.

Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var stigende alder (ved 10-års forøgelse) statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

#### *Køn*

Resultaterne fra en metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med capecitabin, viste at i alle studier kombineret, var kvindeligt køn statistisk signifikant associeret med en øget risiko for udviklingen af hand-foot syndrom og diarré og med en faldende risiko for at udvikle neutropeni.

#### *Patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2):*

En analyse af sikkerhedsdata fra patienter, som fik Xeloda-monoterapi (kolorektalkræft) og som havde nyreinsufficiens ved baseline, viste, at der var en stigning i hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger, grad 3 og 4, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (36 % hos patienter uden nyreinsufficiens n=268 vs. henholdsvis 41 % hos patienter med let nyreinsufficiens n=257 og 54 % hos patienter med moderat nyreinsufficiens n=59) (se pkt. 5.2). Patienter med moderat nyreinsufficiens fik hyppigere dosis reduceret (44 %) vs. 33 % og 32 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens og havde flere tidlige behandlingsophør (21 % behandlingsophør i de første to serier) vs. 5 % og 8 % hos patienter med ingen eller let nyreinsufficiens.

## **4.9 Overdosering**

Symptomerne på akut overdosering omfatter kvalme, opkastning, diarré, mucositis, gastrointestinal irritation og blødning samt knoglemarvssuppression. Den medicinske behandling af overdosering omfatter de sædvanlige terapeutiske og støttende medicinske interventioner, som sigter på at afhjælpe de kliniske symptomer og forebygge evt. komplikationer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Cytostatikum (antimetabolit), ATC kode: L01BC06

Capecitabin er et non-cytotoksisk fluorpyrimidincarbamat, som virker som en oral administreret prækursor for det cytotoksiske 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabin aktiveres via flere enzymatiske trin (se pkt. 5.2). Enzymet thymidinofosforylase (ThyPase), som er involveret i den endelige omdannelse til 5-FU, findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. I humane cancerxenotransplantationsmodeller har capecitabin vist en synergistisk effekt i kombination med docetaxel, som kan være relateret til docetaxels opregulering af thymidinofosforylase.

Der er holdepunkter for at metabolismen af 5-FU i den anabolske pathway blokerer metyleringen af desoxyuridylsyre til thymidylsyre og derved interfererer med desoxyribonukleinsyresyntesen (DNA). Inkorporeringen af 5-FU medfører hæmning af RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledelingen og cellevæksten, virker 5-FU muligvis ved at skabe et thymidindeficit, som provokerer ubalanceret vækst og død af en celle. Virkningen af DNA og RNA deprivation er tydeligst på de celler, som prolifererer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

#### Kolon- og kolorektalkræft:

##### Adjuverende monoterapi med Xeloda ved kolonkræft

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af Xeloda som adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (XACT Study; M66001). I dette studie blev 1.987 patienter randomiseret til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, givet som 3-ugers serier i 24 uger) eller til behandling med 5-FU og leucovorin (Mayo Clinic-regime: 20 mg/m<sup>2</sup>

leucovorin i.v., efterfulgt af 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. som bolus på dag 1 til 5, hver 28. dag i 24 uger). Xeloda var mindst ækvivalent med 5-FU/LV i.v. mht. sygdomsfri overlevelse i protokolpopulationen (hazard ratio 0,92; 95 % konfidensinterval 0,80-1,06). I testene hos den samlede randomiseringspopulation for forskel mellem Xeloda og 5-FU/LV mht. sygdomsfri og samlet overlevelse var hazard ratios hhv. 0,88 (95 % konfidensinterval 0,77 – 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95 % konfidensinterval 0,74 – 1,01; p = 0,060). Den mediane tid for follow/up på analysetidspunktet var 6,9 år. I en forudplanlagt multivariat Cox-analyse blev det vist, at Xeloda er bedre sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var præspecificerede i den statistiske analyseplan for inklusion i modellen: alder, tid fra operation til randomisering, køn, CEA-værdier ved baseline, lymfeknuder ved baseline samt land. I den samlede randomiseringspopulation blev Xeloda vist at være bedre end 5-FU/LV mht. sygdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % konfidensinterval 0,739 - 0,976; p = 0,0212) og mht. samlet overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % konfidensinterval 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

#### Adjuverende kombinationsterapi ved kolonkræft

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med kolonkræft i stadium III (Dukes' stadium C) støtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin (XELOX) til adjuverende behandling af patienter med kolonkræft (studie NO16968). I dette studie blev 944 patienter randomiseret til 3-ugers-cykler i 24 uger med Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af én uges pause) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> intravenøs infusion over 2 timer på dag 1 hver 3. uge). 942 patienter blev randomiseret til bolus 5-FU og leucovorin. I den primære analyse af sygdomsfri overlevelse hos ITT-populationen, viste XELOX sig at være signifikant superior i forhold til 5-FU/LV (hazard ratio = 0,80; 95 % konfidensinterval = [0,69; 0,93], p = 0,0045). Raten for 3 års sygdomsfri overlevelse var 71 % for XELOX versus 67 % for 5-FU/LV. Analysen af det sekundære endepunkt, relapsfri overlevelse, støtter disse resultater med en hazard ratio på 0,78 (95 % konfidensinterval = [0,67; 0,92], p = 0,0024) for XELOX versus 5-FU/LV. XELOX viste en tendens til en bedre samlet overlevelse med en hazard ratio på 0,87 (95 % konfidensinterval = [0,72; 1,05], p = 0,1486), hvilket svarer til en reduktion i risikoen for dødsfald på 13 %. Raten for 5 års samlet overlevelse var 78 % for XELOX versus 74 % for 5-FU/LV. Effektdata er baseret på en gennemsnitlig observationstid på 59 måneder for samlet overlevelse og 57 måneder for sygdomsfri overlevelse. Hos ITT-populationen var raten for behandlingsophør på grund af bivirkninger højere i XELOX kombinationsterapi-armen (21 %) sammenlignet med den i 5-FU/LV monoterapi-armen (9 %).

#### Monoterapi med Xeloda ved metastatisk kolorektalkræft

Data fra to identisk designede, randomiserede, kontrollerede, kliniske multicenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter anvendelsen af Xeloda til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I studierne blev 603 patienter randomiserede til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, og givet som 3-ugers serier). 604 patienter randomiseredes til behandling med 5-FU og leucovorin (Mayo regime: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorin i.v. efterfulgt af en 5-FU bolus på 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 til 5, hver 28. dag). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population var (investigators vurdering) 25,7 % (Xeloda) vs. 16,7 % (Mayo regime), p < 0,0002. Den mediane tid til progression var 140 dage (Xeloda) vs. 144 dage (Mayo regime). Den mediane overlevelse var 392 dage (Xeloda) vs 391 dage (Mayo regime). Der er for tiden ingen data om Xeloda-monoterapi af kolorektalkræft sammenlignet med 1. linjekombinationsbehandlinger.

#### Kombinationsterapi i 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft

Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16966) understøtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin og bevacizumab til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. Studiet indeholdte to dele: En initial 2-arms del, i hvilken 634 patienter blev randomiseret i to forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX eller FOLFOX-4, og efterfølgende 2\*2 design, i hvilken 1.401 patienter blev randomiseret til 4 forskellige behandlingsgrupper, inkluderende XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab og FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabel 6 vedrørende behandlingsregimer.

Tabel 6 Behandlingsregimer i Studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdosis	Plan
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uge
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Leucovorin på dag 1 og 2, hver 2. uge
	5-Fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, efterfulgt af 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 timer	5-fluorouracil i.v. bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uge
	Placebo eller Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uge
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3. uge
	Capecitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 gange daglig	Capecitabin oral to gange daglig i 2 uger (efterfulgt af 1 uge uden behandling)
	Placebo eller Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uge
5-Fluorouracil: i.v. bolus injektion umiddelbart efter leucovorin			

I den egnede patientpopulation og intent-to-treat-populationen blev der demonstreret non-inferioritet af XELOX-armen, sammenlignet med FOLFOX-4-armen, med hensyn til progressionsfri overlevelse (se tabel 7). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til den samlede overlevelse (se tabel 7). En sammenligning af XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab var en præspecificeret eksplorativ analyse. Sammenligningen viste, at XELOX plus bevacizumab svarede til FOLFOX-4 plus bevacizumab med hensyn til progressionsfri overlevelse (hazard ratio 1,01; 97,5 % konfidensinterval 0,84 - 1,22). Den mediane follow-up-tid på tidspunktet for de primære analyser i intent-to-treat-populationen var 1,5 år; data fra analyser efter yderligere et års follow-up fremgår også af tabel 7. Analysen af progressionsfri overlevelse on-treatment bekræftede dog ikke resultaterne fra den generelle progressionsfri overlevelse og samlede overlevelse: Hazard ratioen for XELOX versus FOLFOX-4 var 1,24 med 97,5 % konfidensinterval 1,07 - 1,44. Selvom sensitivitetsanalyser viser, at forskelle i behandlingsskemaer og tidspunkt for tumorvurdering påvirker analysen for progressionsfri overlevelse on-treatment, er der ikke fundet en fyldestgørende forklaring på dette fund.

Tabel 7 Nøgleresultaterne for effekt af non-inferioritetsanalysen af studie NO16966

PRIMÆRE ANALYSE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	HR (97,5% KI)
Population	Mediane tid til event (dage)		
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ET ÅRS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=egnet patientpopulation; \*\*ITT=intent-to-treat population

Data fra et randomiseret, kontrolleret fase III-forsøg (CAIRO) støtter anvendelsen af en initial Xeloda-dosis på 1.000 mg/m<sup>2</sup> i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft. 820 patienter blev randomiseret til at få enten sekventiel behandling (n = 410) eller kombinationsbehandling (n = 410). Den sekventielle behandling bestod af 1. linjebehandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i 14 dage), 2. linjebehandling med irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) og 3. linjebehandling en kombination af capecitabin (1.000 mg/m<sup>2</sup> 2 gange daglig i 14 dage) med oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Kombinationsbehandlingen bestod af 1. linjebehandling med Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i 14 dage) kombineret med irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> på dag 1) (XELIRI) og 2. linjebehandling med capecitabine (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 14 dage) plus oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> på dag 1). Alle behandlingsserier blev administreret med 3 ugers interval. I 1. linjebehandlingen var den mediane progressionsfri overlevelse i intent-to-treat-populationen 5,8 måneder (95 % konfidensinterval 5,1 – 6,2 måneder) for Xeloda monoterapi og 7,8 måneder (95 % konfidensinterval 7,0 - 8,3 måneder, p = 0,0002) for XELIRI.

Data fra en interimanalyse af et randomiseret, kontrolleret fase II-multicenterforsøg (AIO KRK 0604) støtter anvendelsen af en initial Xeloda-dosis på 800 mg/m<sup>2</sup> i 2 uger hver 3. uge i kombination med irinotecan og bevacizumab som 1. linjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft. 115 patienter blev randomiseret til behandling med Xeloda kombineret med irinotecan (XELIRI) og bevacizumab: Xeloda (800 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i to uger efterfulgt af 7 dages pause), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> som en 30 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30 til 90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). I alt blev 118 patienter randomiseret til behandling med Xeloda kombineret med oxaliplatin plus bevacizumab: Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange daglig i to uger efterfulgt af 7 dages pause, oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en 2 timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og bevacizumab (7,5 mg/m<sup>2</sup> som en 30 til 90 minutters infusion på dag 1 hver 3. uge). Den progressionsfri overlevelse efter 6 måneder i intent-to-treat-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) versus 74 % (XELOX plus bevacizumab). Den samlede responsrate (komplet + partiel remission) var 45 % (XELOX plus bevacizumab versus 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

#### Kombinationsterapi i 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft

Data fra et multicenter, randomiseret, kontrolleret klinisk fase III-studie (NO16967) understøtter anvendelsen af Xeloda i kombination med oxaliplatin til 2. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft. I denne undersøgelse blev 627 patienter med metastatisk kolorektalkræft, som tidligere havde modtaget behandling med irinotecan i kombination med fluoropyrimidin som 1. linjebehandling, randomiseret til behandling med XELOX eller FOLFOX-4. For doseringen af XELOX og FOLFOX-4 (uden tillæg af placebo eller bevacizumab) se tabel 6. Det blev vist, at XELOX var non-inferior i forhold til FOLFOX-4 med hensyn til progressionsfri overlevelse i per-protokolpopulationen og intent-to-treat-populationen (se tabel 8). Resultaterne indikerer, at XELOX er ækvivalent med FOLFOX-4 med hensyn til samlet overlevelse (se tabel 8). Den mediane follow-up tid på tidspunktet for den primære analyse i intent-to-treat-populationen var 2,1 år. Data fra analyser efter yderligere 6 måneders follow-up fremgår også af tabel 8.

Tabel 8 Nøgleresultater fra non-inferioritetsanalyserne af studie NO16967

PRIMÆRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 MÅNEDERS YDERLIGERE FOLLOW UP			
Population	Mediane tid til event (dage)		HR (97,5% KI)
<b>Parameter: Progressionsfri overlevelse</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Samlet overlevelse</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP=per protokol population; \*\*ITT=intent-to-treat population

#### Fremskreden ventrikelkræft:

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie hos patienter med fremskreden ventrikelkræft støtter anvendelsen af Xeloda som 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (ML17032). I dette studie blev 160 patienter randomiseret til behandling med Xeloda (1.000 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timers infusion hver 3. uge). I alt blev 156 patienter randomiseret til behandling med 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dagligt som kontinuerlig infusion på dag 1 til 5 hver 3. uge) og cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> som en 2-timers infusion på dag 1 hver 3. uge). Xeloda var i kombination med cisplatin non-inferiøret i forhold til 5-FU i kombination med cisplatin med hensyn til progressionsfri overlevelse i per protokolanalysen (hazard ratio 0,81; 95 % konfidensinterval 0,63 – 1,04). Den mediane progressionsfrie overlevelse var 5,6 måneder (Xeloda + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). Resultatet for hazard ratio for varighed af overlevelse (samlet overlevelse) svarede til resultatet for hazard ratio for progressionsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % konfidensinterval 0,64 – 1,13). Den mediane varighed for overlevelse var 10,5 måneder (Xeloda + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra et randomiseret fase III-multicenterstudie, der sammenlignede capecitabin med 5-FU og i kombination med enten oxaliplatin eller cisplatin til patienter med fremskreden ventrikelkræft, støtter anvendelse af Xeloda til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft (REAL-2). I dette studie blev 1.002 patienter randomiseret i et 2x2 faktor design til en af følgende fire arme:

- ECF: epirubicin (50 mg/ m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dagligt givet som kontinuerlig infusion via et centralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/ m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt givet kontinuerligt).
- EOF: epirubicin (50 mg/ m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dagligt givet som kontinuerlig infusion via en central linje).
- EOX: epirubicin (50 mg/ m<sup>2</sup> som bolus på dag 1 hver 3. uge), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en to-timers infusion på dag 1 hver 3. uge) og Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt givet kontinuerligt).

Den primære effektanalyse i per protokolpopulationen demonstrerede non-inferioritet i samlet overlevelse for capecitabin versus 5-FU regimerne (hazard ratio 0,86; 95 %-konfidensinterval 0,8 - 0,99) og for oxaliplatin mod cisplatinbaserede regimer (hazard ratio 0,92; 95 %-konfidensinterval 0,8

- 1,1). Den mediane samlede overlevelse var 10,9 måneder for de capecitabinbaserede regimer og 9,6 måneder for de 5-FU-baserede regimer. Den mediane samlede overlevelse var 10,0 måneder for de cisplatinbaserede regimer og 10,4 måneder for de oxaliplatin-baserede regimer.

Xeloda har også været anvendt i kombination med docetaxel eller oxaliplatin til behandling af fremskreden ventrikelkræft. Studier med Xeloda-monoterapi indikerer, at Xeloda har effekt i fremskreden ventrikelkræft.

#### Kolonkræft, kolorektalkræft og fremskreden ventrikelkræft, metaanalyse

En metaanalyse af seks kliniske forsøg (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 og M17032) støtter, at Xeloda kan erstatte 5-FU i mono- og kombinationsbehandling af gastrointestinal kræft. Den poolede analyse omfatter 3.097 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt Xeloda, og 3074 patienter, som blev behandlet med regimer, som indeholdt 5-FU. Den mediane samlede overlevelse var 703 dage (95 % konfidensinterval: 671, 745) hos patienter, som blev behandlet med regimer, der indeholdt Xeloda og 683 dage (95 % konfidensinterval: 646, 715) hos patienter, som blev behandlet med regimer, der indeholdt 5-FU. Hazard ratio for samlet overlevelse var 0,94 (95 % konfidensinterval: 0,89; 1,00;  $p = 0,0489$ ). Det indikerer, at regimer, som indeholder Xeloda, er superior i forhold til regimer, som indeholder 5-FU.

#### Brystkræft:

##### *Kombinationsbehandling med Xeloda og docetaxel ved lokal avanceret eller metastatisk brystkræft*

Data fra et randomiseret, kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie støtter anvendelsen af Xeloda i kombination med docetaxel til behandling af patienter med lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft hos hvem cytotoxisk kemoterapi, inklusive et anthracyklin, har svigtet. I dette studie randomiseredes 255 patienter til behandling med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause og behandling med docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). 256 patienter blev randomiseret til behandling med docetaxel alene (100 mg/m<sup>2</sup> som 1 times intravøs infusion hver 3. uge). Overlevelsen var bedre i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel ( $p = 0,0126$ ). Den mediane overlevelse var 442 dage (docetaxel + Xeloda) vs. 352 dage (docetaxel alene). De totale objektive responsrater i den totale randomiserede population (investigators vurdering) var 41,6 % (Xeloda + docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel alene);  $p = 0,0058$ . Tid indtil progressiv sygdom var længere i kombinationsarmen med Xeloda + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). Den mediane tid indtil progression var 186 dage (Xeloda + docetaxel) vs. 128 dage (docetaxel alene).

##### *Monoterapi med Xeloda efter svigt af taxaner og kemoterapi, som indeholder antracykliner, og af patienter til hvem behandling med antracykliner ikke er indiceret*

Data fra to kliniske multicenterstudier i fase II støtter anvendelsen af Xeloda-monoterapi hos patienter, hos hvem taxoider og et anthracyklinindeholdende kemoterapiregime har svigtet, eller hos hvem yderligere anthracyklinbehandling ikke er indiceret. I disse studier blev 236 patienter behandlet med Xeloda (1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i 2 uger efterfulgt af en uges pause). De totale objektive responsrater (investigators vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andet studie). Den mediane tid indtil progression var 93 og 98 dage. Den mediane overlevelse var 384 og 373 dage.

#### Alle indikationer:

En metaanalyse af 14 kliniske studier med data fra mere end 4.700 patienter, som er blevet behandlet med Xeloda-monoterapi eller Xeloda i kombination med forskellige kemoterapiregimer indenfor flere indikationer (kolonkræft, kolorektalkræft, ventrikelkræft og brystkræft) viste, at patienter behandlet med Xeloda, som udviklede hand-foot syndrom, havde en længere samlet overlevelse sammenlignet med patienter, som ikke udviklede hand-foot syndrom: gennemsnitlige samlede overlevelse var 1.100 dage (95 % konfidensinterval 1.007; 1.200) versus 691 dage (95 % konfidensinterval 638;754). Hazard ratio var 0,61 (95 % konfidensinterval 0,56; 0,66).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Capecitabins farmakokinetik er undersøgt i dosisintervallet 502 – 3514 mg/m<sup>2</sup>/dag. Parametrene for capecitabin, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) var ens på dag 1 og 14. AUC for 5-FU var 30-35 % højere på dag 14. Dosisreduktion af capecitabin nedsætter den systemiske eksponering for 5-FU mere end svarende til dosisproportionaliteten på grund af den aktive metabolits non-lineære farmakokinetik.

*Absorption:* Efter oral administration absorberes capecitabin hurtigt og fuldstændigt efterfulgt af en omfattende omdannelse til metabolitterne 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administration sammen med føde nedsætter hastigheden af capecitabinabsorptionen, men medfører kun mindre virkning på 5'-DFURs AUC og på AUC af den efterfølgende metabolit 5-FU. Efter en dosis på 1.250 mg/m<sup>2</sup> efter indtagelse af føde var peak-plasmakoncentrationerne på dag 14 (C<sub>max</sub>, µg/ml) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 og 5,46. Tiden indtil peak-plasmakoncentrationen (T<sub>max</sub>, timer) var 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 og 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> værdierne (µg•time/ml) var 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 og 36,3.

*Proteinbinding:* Humane plasmaundersøgelser *in vitro* har vist at capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU er hhv. 54 %, 10 %, 62 % og 10 % bundet til protein, hovedsageligt til albumin.

*Metabolisme:* Capecitabin metaboliseres først af hepatisk carboxylesterase til 5'-DFCR, som derefter omdannes til 5'-DFUR af cytidindeaminase, som fortrinsvis findes i leveren og i tumorvæv. Den videre katalytiske aktivering af 5'-DFUR sker derefter ved hjælp af thymidinofosforylase (ThyPase). Enzymerne, som er involverede i den katalytiske aktivering findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. Den sekventielle enzymatiske biotransformation af capecitabin til 5-FU fører til højere koncentrationer inden i tumorcellerne. For så vidt angår kolorektale tumorer synes dannelsen af 5-FU hovedsageligt at være lokaliseret til stromale tumorceller. Efter oral administration af capecitabin til patienter med kolorektalkræft var forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i de kolorektale tumorer og i de tilstødende væv 3,2 (spændvidde: 0,9 – 8,0). Forholdet mellem koncentrationen af 5-FU i tumor og plasma var 21,4 (spændvidde: 3,9 – 59,9, n=8), mens forholdet mellem normalt væv og plasma var 8,9 (spændvidde: 3,0 – 25,8, n=8). Thymidinofosforylaseaktiviteten var 4 gange større i primært kolorektalt tumorvæv end i det tilstødende normale væv. I henhold til immunohistokemiske studier synes thymidinofosforylase hovedsageligt lokaliseret i stromale tumorceller.

5-FU nedbrydes yderligere af enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) til det meget mindre toksiske dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>). Dihydropyrimidinase spalter pyrimidinringen til 5-fluoro-ureidopropionsyre (FUPA). Endeligt spalter β-ureido-propionase FUPA til α-fluoro-β-alanin (FBAL), som udskilles i urinen. Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) aktiviteten er det hastighedsbestemmende trin. DPD deficit kan medføre øget toksicitet af capecitabin (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Elimination:* Eliminationshalveringstiden (t<sub>1/2</sub>, timer) for capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL var 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 og 3,23. Capecitabin og dets metabolitter udskilles primært i urinen. 95,5 % af den indgivne capecitabindosis genfandt i urinen. Udskillelse i fæces er minimal (2,6 %). Hovedmetabolitten som udskilles i urinen er FBAL, der repræsenterer 57 % af den indgivne dosis. Ca. 3 % af den indgivne dosis udskilles uændret i urinen.

*Kombinationsbehandling:* Fase I-studier, som evaluerede Xelodas effekt på enten docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik og vice versa, viste ingen effekt af Xeloda på hverken docetaxels eller paclitaxels farmakokinetik (C<sub>max</sub> og AUC) og inden effekt af docetaxel eller paclitaxel på 5'-DFUR's farmakokinetik.

*Farmakokinetik i specielle populationer:* Efter Xeloda-behandling af 505 patienter med kolorektalkræft, som fik 1.250 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, blev der foretaget en populationsfarmakokinetisk analyse. Køn, tilstedeværelse eller fravær af levermetastaser ved baseline,

Karnofsky Performance Status, total bilirubin, serum-albumin, ASAT og ALAT havde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken af 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

*Patienter med leverinsufficiens pga. levermetastaser:* I henhold til et farmakokinetisk studie på kræftpatienter med let til moderat leverinsufficiens pga. levermetastaser kan capecitabins biotilgængelighed og eksponeringen for 5-FU øges sammenlignet med patienter uden leverinsufficiens. Der findes ingen farmakokinetiske data om patienter med svær leverinsufficiens.

*Patienter med nyreinsufficiens:* Baseret på et farmakokinetisk studie hos kræftpatienter med let til svær nyreinsufficiens er der ingen tegn på effekt af creatininclearance på farmakokinetikken af det intakte lægemiddel og 5-FU. Creatininclearance påvirkede den systemiske eksponering af 5'-DFUR (35 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %) og FBAL (114 % stigning i AUC, når creatininclearance aftog med 50 %). FBAL er en metabolit uden antiproliferativ aktivitet.

*Ældre patienter:* Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser, som omfattede patienter i mange aldre (27 – 86 år), og som omfattede 234 (46 %) patienter, som var mindst 65 år, spillede alderen ingen rolle for farmakokinetikken af 5'-DFUR og 5-FU. FBAL's AUC steg med alderen (20 % stigning i alder medførte 15 % stigning i FBAL's AUC). Denne stigning skyldes formentlig en ændring i nyrefunktionen.

*Etniske faktorer:* Efter oral administration af 825 mg/m<sup>2</sup> capecitabin to gange dagligt i 14 dage, havde patienter af japansk oprindelse (n=18) omkring 36 % lavere C<sub>max</sub> og 24 % lavere AUC for capecitabin end patienter af kaukasisk oprindelse (n=22). Patienter af japansk oprindelse havde også omkring 25 % lavere C<sub>max</sub> og 34 % lavere AUC for FBAL end patienter af kaukasisk oprindelse. Den kliniske betydning af disse forskelle er ukendt. Der forekom ingen signifikant forskel i eksponeringen af andre metabolitter (5'-DFUR, 5'-DFUR og 5-FU).

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsforsøg med gentagne doser førte dagligt oral administration af capecitabin til cynomolgusabe og mus til toksiske virkninger, typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, det lymfoide og det hæmatopoietiske system. De toksiske virkninger var reversible. Efter behandling med capecitabin er der set hudtoksicitet, karakteriseret ved degenerative/regressive forandringer. Capecitabin var fri for hepatisk og CNS toksicitet. Der blev set kardiovaskulær toksicitet (f.eks. forlængelse af PR- og QT-intervallet) hos cynomolgusabe efter intravenøs administration (100 mg/kg), men ikke efter gentagen oral dosering (1379 mg/m<sup>2</sup>/dag)

Et to-års carcinogenicitetsstudie på mus gav ikke holdepunkter for at capecitabin var carcinogent.

I standardfertiliteitsundersøgelser blev der observeret påvirkning af fertiliteten på hunmus, som fik capecitabin, men effekten var dog reversibel efter en stoffri periode. Desuden indtraf der i en 13-ugers undersøgelse atrofiske og degenerative forandringer i reproduktionsorganerne hos hanmus; forandringerne var dog reversible efter en stoffri periode.

I embryotoksiske forsøg og i teratogenicitetsforsøg hos mus blev der set dosisrelaterede stigninger i føtal resorption og teratogenicitet. Hos aber blev der set abort og embryoletalitet efter høje doser, men der var ikke tegn på teratogenicitet.

Capecitabin var ikke mutagent *in vitro* overfor bakterier (Ames test) eller overfor celler fra pattedyr (kinesisk hamster V79/HPRT gene mutation assay). Capecitabin var dog ligesom andre nukleosidanaloger (dvs. 5-FU) klastogent på humane lymfocytter (*in vitro*), og der var et positivt trend i *in vivo* mikronukleustesten på mus.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

*Tabletkernen:*

vandfri lactose,  
croscarmellosenatrium,  
hypromellose,  
mikrokrystallinsk cellulose,  
magnesiumstearat

*Tabletovertrukket:*

hypromellose,  
titandioxid (E171),  
gul og rød jernoxid (E172),  
talcum.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Art: PVC/PVDC blistre

Indhold: 120 filmovertrukne tabletter (12 blistre a 10 tabletter)

### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/163/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 02 februar 2001

Dato for første genregistrering: 02 februar 2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

## B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

### • BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant

### • ANDRE BETINGELSER

#### Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

#### Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1, Modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 150 mg filmovertrukne tabletter  
Capecitabin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg capecitabin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også vandfri lactose, farvestofferne titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172) og andre indholdsstoffer.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW,  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/163/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xeloda 150 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 150 mg filmovertrukne tabletter  
Capecitabin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 500 mg filmovertrukne tabletter  
Capecitabin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg capecitabin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også vandfri lactose, farvestofferne titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172) og andre indholdsstoffer.  
Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse  
Læs indlægssedlen inden brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW  
Storbritannien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/00/163/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xeloda 500 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 500 mg filmovertrukne tabletter  
Capecitabin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration Ltd.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL PATIENTEN

### **Xeloda 150 mg filmovertrukne tabletter** capecitabin

**Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xeloda til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xeloda
3. Sådan skal du tage Xeloda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Xeloda tilhører en gruppe lægemidler som kaldes "cytostatika", som standser væksten af kræftceller. Xeloda indeholder 150 mg capecitabin, som i sig selv ikke virker cytostatisk. Kun når det er optaget i kroppen ændres det til et aktivt anti-cancer stof (fortrinsvis i svulstvæv).

Xeloda ordineres af læger til behandling af kræft i tyktarm, endetarm, mave eller bryst. Desuden ordineres Xeloda af læger til forebyggelse af ny optræden af tyktarmskræft efter fuldstændig fjernelse af svulsten ved operation.

Xeloda kan anvendes enten alene eller i kombination med andre lægemidler.

### **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XELODA**

#### **Tag ikke Xeloda:**

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor capecitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer. Du skal fortælle din læge hvis du er overfølsom overfor eller reagerer kraftigt på Xeloda,
- hvis du er gravid eller ammer,
- hvis du har blodsygdomme,
- hvis du har leversygdomme eller problemer med nyrene,
- hvis du ved, at du mangler enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DHP), eller
- hvis du bliver behandlet på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 4 uger har været behandlet med brivudin, sorivudin eller lignende typer af stoffer som en del af herpes zosterbehandling (skoldkopper eller helvedesild).

#### **Vær ekstra forsigtig med at tage Xeloda:**

Før behandling med Xeloda skal du forvise dig om, at din læge ved

- om du har lever- eller nyrelidelser
- om du har eller har haft andre sygdomme som problemer med hjertet eller smerter i brystet
- om du har sygdomme i hjernen
- om du har forstyrrelser i kalkstofskiftet
- om du har sukkersyge

### Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er meget vigtigt, da indtagelse af mere end et lægemiddel på samme tid kan forstærke eller forringe virkningen af lægemidlerne. Du skal være særlig forsigtig, hvis du tager:

- medicin mod urinsyreigt (allopurinol),
- blodfortyndende medicin (coumarin eller warfarin),
- visse anti-virusmidler (sorivudin og brivudin) eller
- medicin mod kramper eller rystelser (phenytoin).

### Brug af Xeloda sammen med mad og drikke

Du skal tage Xeloda senest 30 minutter efter et måltid.

### Graviditet og amning

Før du påbegynder behandlingen skal du fortælle din læge, hvis du er gravid, hvis du tror du er gravid, eller hvis du påtænker at blive gravid. Du må ikke tage Xeloda, hvis du er gravid eller tror du er det. Du må ikke amme, hvis du tager Xeloda. Spørg din læge eller apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er muligt at Xeloda kan påvirke din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller betjene værktøj eller maskiner hvis du efter indtagelsen føler dig svimmel, har kvalme eller er træt.

### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xeloda

Dette lægemiddel indeholder vandfri lactose som indholdsstof. Kontakt lægen, før du tager Xeloda, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## 3. SÅDAN SKAL DU TAGE XELODA

Xeloda-tabletterne skal **sluges hele med vand**.

Din læge vil ordinere en dosis og en behandling som er rigtig for *dig*. Xeloda-dosis er baseret på arealet af din legemsoverflade. Det beregnes ud fra din højde og vægt. Den normale dosis til voksne er 1250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade to gange dagligt (morgen og aften) i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage. Her følger to eksempler: En person, som vejer 64 kg, og som er 1,64 m høj, har et legemsoverfladeareal på 1,7 m<sup>2</sup> og skal tage 4 tabletter á 500 mg og 1 tablet á 150 mg to gange dagligt. En person, som vejer 80 kg, og som er 1,80 m høj, har et legemsoverfladeareal på 2,00 m<sup>2</sup> og skal tage 5 tabletter á 500 mg to gange dagligt.

Xeloda-tabletter tages normalt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause (hvor der ikke tages tabletter). Denne 21 dages periode er en behandlingsserie.

I kombination med andre lægemidler kan den almindelige dosis for en voksen være mindre end 1250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal, og det kan være nødvendigt, at du tager tabletterne i et andet tidsinterval (for eksempel hver dag uden pause).

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du skal tage, hvornår du skal tage den og hvor længe du skal tage den.

Det kan være din læge vil have at du for hver dosis skal tage en kombination af *150 mg* og *500 mg* tabletter.

- Tag tabletterne **morgen** og **aften** i den kombination som din læge har ordineret til dig.
- Tag tabletterne senest **30 min efter et måltid** (morgenmad og aftensmad).
- Det er vigtigt at du tager al din medicin som foreskrevet af din læge.

**Hvis du har taget for mange Xeloda-tabletter** skal du kontakte lægen før du tager næste dosis.

**Hvis du har glemt at tage Xeloda** skal du slet ikke tage den glemte dosis og heller ikke tage dobbeltdosis næste gang du skal tage din medicin. I stedet for skal du fortsætte med at tage medicinen som planlagt og tjekke med din læge.

**Hvis du holder op med at tage Xeloda:** Der er ingen bivirkninger forbundet med at stoppe behandlingen med Xeloda. Hvis du bruger blodfortyndende medicin (antikoagulantia) af coumarintypen (f.eks. Marcoumar) kan det blive nødvendigt, at din læge ændrer dosis af denne medicin, hvis behandlingen med Xeloda stopper.

Spørg din læge eller apotek, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. BIVIRKNINGER

Xeloda kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når Xeloda anvendes alene, er de mest almindelige bivirkninger, som kan påvirke flere end 1 person ud af 10:

- diarré, kvalme, opkastning, mundbetændelse (sår i mund og hals) og mavesmerter.
- hånd og fod symptomer (håndfladerne eller fodsålerne brænder, bliver følelsesløse, gør ondt, hæver eller rødmer), udslæt, tør eller kløende hud.
- træthed
- appetitløshed (anoreksi).

Bivirkningerne kan blive alvorlige. Derfor skal du **altid kontakte lægen så snart** du får en bivirkning. Lægen vil måske bede dig om at sætte dosis ned og/eller midlertidigt afbryde behandlingen med Xeloda. Dermed nedsættes sandsynligheden for at bivirkningen fortsætter eller forværres.

**STOP** øjeblikkeligt med at tage Xeloda og kontakt lægen hvis nogle af følgende symptomer viser sig:

- **Diarré:** hvis du har en øgning på 4 eller flere afføringer om dagen sammenlignet med din normale antal daglige afføringer eller hvis du får diarré om natten.
- **Opkastning:** hvis du kaster op mere end én gang i løbet af 24 timer.
- **Kvalme:** hvis du mister appetitten, og hvis du spiser meget mindre hver dag end du plejer.
- **Mundbetændelse:** hvis du har smerter, rødme, hævelse eller sår i munden.
- **Hånd- og fod symptomer:** hvis du har smerter, hævelse og rødme af hænder og/eller fødder.
- **Feber eller infektion:** hvis din temperatur stiger til 38 °C eller derover, eller du får andre tegn på infektion.
- **Brystmerter:** Hvis du får smerter i midten af brystet, specielt hvis det sker under anstrengelse

Hvis disse bivirkninger opdages hurtigt vil de normalt bedres i løbet af 2 til 3 dage efter at behandlingen er stoppet. Hvis bivirkningerne fortsætter skal du straks kontakte lægen. Lægen vil måske bede dig at begynde behandlingen igen med en lavere dosis.

Der er set andre, mindre almindelige og sædvanligvis lette bivirkninger, som kan påvirke mellem 1 og 10 personer ud af 100: fald i antallet af hvide eller røde blodlegemer, hududslæt, let hårtab, træthed, feber, slaphed, søvnighed, hovedpine, følelsesløshed eller prikkende fornemmelser, smagsforandringer, svimmelhed, søvnløshed, hævelse af benene, forstoppelse og tab af væske, forkølelsessår, inflammation i næse eller hals, infektion i brystet, depression, problemer med øjnene, inflammation i venerne (thromboflebitis), åndenød, næseblod, hoste, løbende næse, blødning fra tarmen, halsbrand, luft i maven, mundtørhed, misfarvning af huden, neglesygdom, smerter i led, bryst eller ryg og væggtab.

Hvis du er bekymret for disse eller andre uventede bivirkninger, så tal med lægen. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Brug ikke Xeloda efter den udløbsdato, der står på pakningen og på blisterkortet.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Xeloda indeholder:

- Aktivt stof: capecitabin (150 mg pr. filmovertrukken tablet).
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletkernen: vandfri lactose, croscarmelloseatrium, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat.
  - tabletovertrækket: hypromellose, titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172), talcum.

### Udseende og pakningsstørrelser

Lys ferskenfarvet filmovertrukken, bikonveks, aflang tablet med mærkningen ”150” på den ene side og ”Xeloda” på den anden side.

En pakning med Xeloda 150 mg filmovertrukne tabletter indeholder 60 filmovertrukne tabletter (6 blisterkort á 10 tabletter)

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

Fremstilleren:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Xeloda, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere information om Xeloda på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL PATIENTEN

### **Xeloda 500 mg filmovertrukne tabletter** capecitabin

**Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret Xeloda til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xeloda
3. Sådan skal du tage Xeloda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

### **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

Xeloda tilhører en gruppe lægemidler som kaldes "cytostatika", som standser væksten af kræftceller. Xeloda indeholder 500 mg capecitabin, som i sig selv ikke virker cytostatisk. Kun når det er optaget i kroppen ændres det til et aktivt anti-cancer stof (fortrinsvis i svulstvæv).

Xeloda ordineres af læger til behandling af kræft i tyktarm, endetarm, mave eller bryst. Desuden ordineres Xeloda af læger til forebyggelse af ny optræden af tyktarmskræft efter fuldstændig fjernelse af svulsten ved operation.

Xeloda kan anvendes enten alene eller i kombination med andre lægemidler.

### **2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XELODA**

#### **Tag ikke Xeloda:**

- hvis du er overfølsom (allergisk) overfor capecitabin eller et af de øvrige indholdsstoffer. Du skal fortælle din læge hvis du er overfølsom overfor eller reagerer kraftigt på Xeloda.
- hvis du er gravid eller ammer,
- Hvis du har blodsygdomme,
- Hvis du har leversygdomme eller problemer med nyrerne,
- hvis du ved, at du mangler enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DHP), eller
- hvis du bliver behandlet på nuværende tidspunkt eller inden for de sidste 4 uger har været behandlet med brivudin, sorivudin eller lignende typer af stoffer som en del af herpes zosterbehandling (skoldkopper eller helvedesild).

#### **Vær ekstra forsigtig med at tage Xeloda:**

Før behandling med Xeloda skal du forvise dig om, at din læge ved

- om du har lever- eller nyrelidelser
- om du har eller har haft andre sygdomme som problemer med hjertet eller smerter i brystet
- om du har sygdomme i hjernen
- om du har forstyrrelser i kalkstofskiftet
- om du har sukkersyge

### **Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er meget vigtigt, da indtagelse af mere end et lægemiddel på samme tid kan forstærke eller forringe virkningen af lægemidlerne. Du skal være særlig forsigtig, hvis du tager:

- medicin mod urinsyreigt (allopurinol),
- blodfortyndende medicin (coumarin eller warfarin),
- visse anti-virusmidler (sorivudin og brivudin) eller
- medicin mod kramper eller rystelser (phenytoin).

### **Brug af Xeloda sammen med mad og drikke**

Du skal tage Xeloda senest 30 minutter efter et måltid.

### **Graviditet og amning**

Før du påbegynder behandlingen skal du fortælle din læge, hvis du er gravid, hvis du tror du er gravid, eller hvis du påtænker at blive gravid. Du må ikke tage Xeloda, hvis du er gravid eller tror du er det. Du må ikke amme, hvis du tager Xeloda. Spørg din læge eller apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er muligt, at Xeloda kan påvirke din evne til at køre bil, motorcykel eller cykel eller betjene værktøj eller maskiner hvis du efter indtagelsen føler dig svimmel, har kvalme eller er træt.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xeloda**

Dette lægemiddel indeholder vandfri lactose som indholdsstof. Kontakt lægen, før du tager Xeloda, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. SÅDAN SKAL DU TAGE XELODA**

Xeloda-tabletterne skal **sluges hele med vand**.

Din læge vil ordinere en dosis og en behandling som er rigtig for *dig*. Xeloda-dosis er baseret på arealet af din legemsoverflade. Det beregnes ud fra din højde og vægt. Den normale dosis til voksne er 1250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade to gange dagligt (morgen og aften) i 14 dage efterfulgt af en pause på 7 dage. Her følger to eksempler: En person, som vejer 64 kg, og som er 1,64 m høj, har en legemsoverfladeareal på 1,7 m<sup>2</sup> og skal tage 4 tabletter á 500 mg og 1 tablet á 150 mg to gange dagligt. En person, som vejer 80 kg, og som er 1,80 m høj, har et legemsoverfladeareal på 2,00 m<sup>2</sup> og skal tage 5 tabletter á 500 mg to gange dagligt.

Xeloda-tabletter tages normalt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause (hvor der ikke tages tabletter). Denne 21 dages periode er en behandlingsserie.

I kombination med andre lægemidler kan den almindelige dosis for en voksen være mindre end 1250 mg/m<sup>2</sup> legemsoverfladeareal, og det kan være nødvendigt, at du tager tabletterne i et andet tidsinterval (for eksempel hver dag uden pause).

Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du skal tage, hvornår du skal tage den og hvor længe du skal tage den.

Det kan være din læge vil have at du for hver dosis skal tage en kombination af *150 mg* og *500 mg* tabletter.

- Tag tabletterne **morgen** og **aften** i den kombination som din læge har ordineret til dig.
- Tag tabletterne senest **30 min efter et måltid** (morgenmad og aftensmad).
- Det er vigtigt at du tager al din medicin som foreskrevet af din læge.

**Hvis du har taget for mange Xeloda-tabletter** skal du kontakte lægen før du tager næste dosis.

**Hvis du har glemt at tage Xeloda** skal du slet ikke tage den glemte dosis og heller ikke tage dobbeltdosis næste gang du skal tage din medicin. I stedet for skal du fortsætte med at tage medicinen som planlagt og tjekke med din læge.

**Hvis du holder op med at tage Xeloda:** Der er ingen bivirkninger forbundet med at stoppe behandlingen med Xeloda. Hvis du bruger blodfortyndende medicin (antikoagulantia) af coumarintypen (f.eks. Marcoumar) kan det blive nødvendigt, at din læge ændrer dosis af denne medicin, hvis behandlingen med Xeloda stopper.

Spørg din læge eller apotek, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. BIVIRKNINGER

Xeloda kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når Xeloda anvendes alene, er de mest almindelige bivirkninger, som kan påvirke flere end 1 person ud af 10:

- diarré, kvalme, opkastning, mundbetændelse (sviden i mund og hals) og mavesmerter
- hånd og fod symptomer (håndfladerne eller fodsålerne brænder, bliver følelsesløse, gør ondt, hæver eller rødmer), udslæt, tør eller kløende hud.
- træthed
- appetitløshed (anoreksi)

Bivirkningerne kan blive alvorlige. Derfor skal du **altid kontakte lægen så snart** du får en bivirkning. Lægen vil måske bede dig om at sætte dosis ned og/eller midlertidigt afbryde behandlingen med Xeloda. Dermed nedsættes sandsynligheden for at bivirkningen fortsætter eller forværres.

**STOP** øjeblikkeligt med at tage Xeloda og kontakt lægen hvis nogle af følgende symptomer viser sig:

- **Diarré:** hvis du har en øgning på 4 eller flere afføringer om dagen sammenlignet med din normale antal daglige afføringer eller du får diarré om natten.
- **Opkastning:** hvis du kaster op mere end én gang i løbet af 24 timer.
- **Kvalme:** hvis du mister appetitten, og hvis du spiser meget mindre hver dag end du plejer.
- **Mundbetændelse:** hvis du har smerter, rødme, hævelse eller svien i munden.
- **Hånd- og fod symptomer:** hvis du har smerter, hævelse og rødme af hænder og/eller fødder.
- **Feber eller infektion:** hvis din temperatur stiger til 38 °C eller derover, eller du får andre tegn på infektion.
- **Brystmerter:** Hvis du får smerter i midten af brystet, specielt hvis det sker under anstrengelse

Hvis disse bivirkninger opdages hurtigt vil de normalt bedres i løbet af 2 til 3 dage efter at behandlingen er stoppet. Hvis bivirkningerne fortsætter skal du straks kontakte lægen. Lægen vil måske bede dig at begynde behandlingen igen med en lavere dosis.

Der er set andre, mindre almindelige og sædvanligvis lette bivirkninger, som kan påvirke mellem 1 og 10 personer ud af 100: fald i antallet af hvide eller røde blodlegemer, hududslæt, let hårtab, træthed, feber, slaphed, søvnighed, hovedpine, følelsesløshed eller prikkende fornemmelser, smagsforandringer, svimmelhed, søvnløshed, hævelse af benene, appetitløshed, forstoppelse og tab af væske, forkølelsessår, inflammation i næse eller hals, infektion i brystet, depression, problemer med øjnene, inflammation i venerne (thromboflebitis), åndenød, næseblod, hoste, løbende næse, blødning fra tarmen, halsbrand, luft i maven, mundtørhed, misfarvning af huden, neglesygdom, smerter i led, bryst eller ryg og væggtab.

Hvis du er bekymret for disse eller andre uventede bivirkninger, så tal med lægen. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## 5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

Brug ikke Xeloda efter den udløbsdato, der står på pakningen og på blisterkortet.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Xeloda indeholder:

- Aktivt stof: capecitabin (500 mg pr. filmovertrukken tablet)
- Øvrige indholdsstoffer:
  - tabletkernen: vandfri lactose, croscarmelloseatrium, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat
  - tabletovertrækket: hypromellose, titandioxid (E171), gul og rød jernoxid (E172), talcum.

### Udseende og pakningsstørrelser

Ferskenfarvet filmovertrukken, bikonveks, aflang tablet med mærkningen ”500” på den ene side og ”Xeloda” på den anden side.

En pakning med Xeloda 500 mg filmovertrukne tabletter indeholder 120 filmovertrukne tabletter (12 blisterkort á 10 tabletter)

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park, Welwyn  
Garden City  
AL7 1TW  
Storbritannien

Fremstilleren:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Xeloda, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere information om Xeloda på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.