

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur.
Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15,6 mg af vatnsfríum laktósa.

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur

Hver 500 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 52 mg af vatnsfríum laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaðar töflurnar eru ljósferskjulitaðar töflur, tvíkúptar og ílangar að lögun, merktar með '150' á annarri hliðinni og 'Xeloda' á hinni.

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðaðar töflurnar eru ferskjulitaðar töflur, tvíkúptar og ílangar að lögun, merktar með '500' á annarri hliðinni og 'Xeloda' á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xeloda er notað:

- sem viðbótar meðferð fyrir sjúklinga eftir skurðaðgerð á III. stigs (C-stig Dukes) krabbameini í ristli (sjá kafla 5.1).
- sem meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum (sjá kafla 5.1).
- upphafsmeðferð á langt gengnu krabbameini í maga ásamt meðferð með platínusamböndum (sjá kafla 5.1).

- með dócetaxeli (sjá kafla 5.1) til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum eftir að önnur krabbameinslyfjameðferð hefur ekki borið árangur. Fyrri meðferðir ættu að hafa innihaldið antracyklín.

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Ef sjúkdómurinn fer versnandi eða óbærilegra eitrunareinkenna verður vart skal hætta meðferðinni. Í töflu 1 má sjá útreikning á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1250 mg/m² byrjunarskammt af Xeloda og í töflu 2 sambærilegan útreikning fyrir 1.000 mg/m² byrjunarskammt.

Skammtar

Ráðlagðir skammtar (sjá kafla 5.1):

Einlyfja meðferð

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

Ráðlagður upphafsskammtur capecitabíns sem eina lyfið til viðbótarmeðferðar á krabbameini í ristli, til meðferðar á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum eða brjóstakrabbameini sem er staðbundið langt gengið með meinvörpum er 1250 mg/m² gefið tvisvar á dag (kvölds og morguns; samsvarar heildardagsskammti 2500 mg/m²) í 14 daga og síðan skal taka 7 daga hvíld.

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

Samsett meðferð

Krabbamein í ristli, krabbamein í ristli og endaparmi og magakrabbamein

Þegar um samsetta meðferð er að ræða á að minnka ráðlagðan byrjunarskammt capecitabíns í 800 - 1000 mg/m² þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, eða í 625 mg/m² tvisvar á dag þegar gefið er samfellt (sjá kafla 5.1). Ráðlagður byrjunarskammtur í samsettri meðferð með írinótekani er 800 mg/m² þegar gefið er tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld ásamt 200 mg/m² af írinótekani á degi 1. Þegar bevacízumab er gefið í samsettri meðferð hefur það engin áhrif á byrjunarskammt capecitabíns. Lyfjaforgjöf til að viðhalda nægilegri vökvun og koma í veg fyrir uppköst samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir císplatín skal hafin áður en gjöf císplatíns hefst hjá sjúklingum sem fá capecitabín og císplatín í samsettri meðferð. Mælt er með lyfjaforgjöf með ógleðistillandi lyfjum, samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir oxaliplatín, hjá sjúklingum sem fá capecitabín og oxaliplatín í samsettri meðferð. Viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með III. stigs krabbamein í ristli er ráðlögð í 6 mánuði í heild.

Brjóstakrabbamein

Þegar capecitabín er notað með dócetaxeli við meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum er ráðlagður byrjunarskammtur þess 1250 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga og síðan 7 daga hvíld, ásamt dócetaxeli 75 mg/m² sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti. Lyfjaforgjöf með barkstera til inntöku t.d. dexametasóni samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dócetaxel skal hafin áður en gjöf dócetaxels hefst hjá sjúklingum sem fá capecitabín og dócetaxel gefið í samsettri meðferð.

Xeloda skammtaútreikningurTafla 1 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1250 mg/m² byrjunarskammt af capecitabíni

	Skammtur 1250 mg/m ² (tvisvar á dag)				
	Heill skammtur 1250 mg/m ²	Fjöldi 150 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)		Minnkaður skammtur (75%) 950 mg/m ²	Minnkaður skammtur (50%) 625 mg/m ²
Líkams- yfirborð (m ²)	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tafla 2 Útreikningur á hefðbundnum og minnkuðum skammti eftir líkamsyfirborði miðað við 1.000 mg/m² byrjunarskammt af capecitabíni

	Skammtur 1.000 mg/m ² (tvisvar á dag)				
	Heill skammtur 1000 mg/m ²	Fjöldi 150 mg taflna og/eða 500 mg taflna hverju sinni (ávallt gefið kvölds og morguns)		Minnkaður skammtur (75%) 750 mg/m ²	Minnkaður skammtur (50%) 500 mg/m ²
Líkams- yfirborð (m ²)	Skammtur hverju sinni (mg)	150 mg	500 mg	Skammtur hverju sinni (mg)	Skammtur hverju sinni (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Breytingar á skömmtum meðan á meðferð stendur:

Almennt

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

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

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

*Samkvæmt National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (útgáfa 1) eða the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US national Cancer Institute, útgáfa 4,0. Varðandi handa-fótaheilkenni og gallrauðadreyra, sjá kafla 4.4.

Blóðmynd

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

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

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

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

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

Þetta á við um allar ábendingar og alla sjúklingahópa.

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

Aðlögun skammta fyrir ákveðna sjúklingahópa:

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

Alvarlega skert nýrnastarfsemi er frábending fyrir notkun capecítabíns (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín. [Cockcroft og Gault] í upphafi). Tíðni aukaverkana af gráðu 3 eða 4 hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 30-50 ml/mín.) er aukin samanborið við heildarþýðið. Hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi í upphafi, er ráðlögð skammtalækkun niður í 75% fyrir byrjunarskammt af 1250 mg/m². Ekki er ráðlagt að minnka skammta fyrir byrjunarskammt 1.000 mg/m² hjá sjúklingum með miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi. Ekki er ráðlagt að aðlaga byrjunarskammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 51-80 ml/mín. í upphafi). Nákvæmt eftirlit og meðferðarstöðvun er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá aukaverkanir af 2, 3 eða 4 gráðu, meðan á meðferð stendur og skammta skal aðlaga samkvæmt ofangreindri töflu 3. Ef reiknuð kreatínín úthreinsun lækkar niður fyrir 30 ml/mín. meðan á meðferð stendur, á að stöðva meðferð með Xeloda. Ráðleggingar um aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi eiga bæði við einlyfja meðferð og samsetta notkun (sjá einnig kaflann "Aldraðir" aftar).

Aldraðir

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

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

- *Samsett gjöf með dócetaxeli:* Hækkuð tíðni á meðferðartengdum aukaverkunum af gráðu 3 eða 4 og meðferðartengdum alvarlegum aukaverkunum sást hjá sjúklingum 60 ára og eldri (sjá kafla 5.1). Ráðlögð er lækkun á byrjunarskammti capecítabíns í 75% (950 mg/m² tvisvar á dag) fyrir sjúklinga sem eru 60 ára eða eldri. Verði ekki vart við eitúráhrif hjá sjúklingum ≥ 60 ára sem fá lækkaðan byrjunarskammt af capecítabíni gefnu með dócetaxeli í samsettri meðferð, má hækka skammtinn af capecítabíni varlega í 1250 mg/m² tvisvar á dag.

Börn

Engin viðeigandi not eru fyrir capecítabín hjá börnum við krabbameini í ristli, ristli og endaparmi, maga eða brjóstum.

Lyfjagiöf

Gleypa á Xeloda töflur heilar með vatni innan 30 mínútna eftir máltíð.

Ekki má mylja eða kljúfa Xeloda töflur.

4.3 Frábendingar

- Saga um alvarleg og óvænt ofnæmisviðbrögð við flúórópýrímidín meðferð,
- Ofnæmi fyrir capecítabíni eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1, eða flúóróúracíli,
- Þekktur alger skortur á díhýdrópýrímidín dehydógenasa (DPD) (sjá kafla 4.4),
- Meðganga og brjóstagiöf,
- Sjúklingar með alvarlega hvítfrumnaþæði (leukopenia), daufkyrningaþæði (neutropenia) eða blóðflagnaþæði,
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi,
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun undir 30 ml/mín.),
- Nýleg eða samhliða meðferð með brívúdíni (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi milliverkanir).
- Ef frábending er fyrir hendi fyrir einhverju lyfjanna í samsettri meðferð á ekki að nota það lyf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eituráhrif sem takmarka skammta

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

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

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

Handa-fótaheilkenni. Handa-fótaheilkenni einnig þekkt sem handa-fótahúðviðbrögð eða palmar-plantar erythrodysesthesia eða útlímahörundroði vegna krabbameinslyfjameðferðar. Handa-fótaheilkenni af gráðu 1 einkennast af dofa, tilfinningatruflun/skyntruflun, náladofa, sársaukalausri bólgu eða húðroða á höndum og/eða fótum og/eða óþægindum sem ekki hafa áhrif á dagleg störf sjúklingsins.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dihýdrópýrimidín dehydrógenasa (DPD) skortur:

Virkni DPD stýrir hraðanum á niðurbroti 5-flúoróúracíls (sjá kafla 5.2). Sjúklingar með DPD skort eru því í aukinni hættu á að verða fyrir eituráhrifum sem tengjast flúorópýrimidínnum, svo sem munnbólgu, niðurgangi, slímhúðarbólgu, dauðfyrningafæð og eituráhrifum á taugar. Eituráhrif sem tengjast DPD skorti koma yfirleitt fram meðan á fyrstu meðferðarlotu stendur eða eftir að skammtar eru auknir.

Alger DPD skortur

Alger DPD skortur er mjög sjaldgæfur (0,01-0,5% einstaklinga af hvítum kynstofni). Sjúklingar með algeran DPD skort eru í mikilli hættu á að verða fyrir lífshættulegum eða banvænum eituráhrifum og mega þeir ekki fá Xeloda (sjá kafla 4.3).

DPD skortur að hluta til

Talið er að 3-9% einstaklinga af hvítum kynstofni séu með DPD skort að hluta til. Sjúklingar með DPD skort að hluta til eru í aukinni hættu á að verða fyrir alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum eituráhrifum. Íhuga á að gefa minni upphafsskammta til að takmarka þessi eituráhrif. Líta ber á DPD skort sem breytu sem taka þarf tillit til ásamt öðrum ráðstöfunum sem leiða til minnkunar skammta. Minnkun upphafsskammta getur skert verkun meðferðarinnar. Ef ekki koma fram alvarleg eituráhrif er hægt að auka síðari skammta ef vandlega er fylgst með sjúklingnum.

Skimun fyrir DPD skorti

Ráðlagt er að greina svipgerð og/eða arfgerð áður en meðferð með Xeloda er hafin, þrátt fyrir óvissu um hvaða aðferðum er best að beita við slíka greiningu fyrir meðferð. Taka á tillit til viðeigandi klínískra leiðbeininga.

Skert nýrnastarfsemi getur leitt til aukins magns úracíls í blóði sem hefur í för með sér hættu á rangri greiningu á DPD skorti hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi mega ekki nota capecitabín.

Arfgerðargreining á DPD skorti

Með greiningu á sjaldgæfum stökkbreytingum í DPYD geninu er hægt að bera kennsl á sjúklinga með DPD skort áður en meðferð er hafin.

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

Þekkt er að tilteknar arfhreinar og samsettar arfblendnar stökkbreytingar í DPYD genasetinu (t.d. samsetningar ofantalinna fjögurra afbrigða þar sem a.m.k. önnur samsætan er c.1905+1G>A eða c.1679T>G) valda algerum eða nánast algerum skorti á virkni DPD ensímsins.

Sjúklingar með tiltekin arfblendin afbrigði af DPYD geninu (þ.m.t. afbrigði sem innihalda c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) hafa aukna hættu á alvarlegum eituráhrifum við meðferð með flúorópýrimidínnum.

Tíðni arfblendnu c.1905+1G>A arfgerðar DPYD gensins hjá sjúklingum af hvítum kynstofni er u.þ.b. 1%, 1,1% fyrir c.2846A>T, 2,6-6,3% fyrir c.1236G>A/HapB3 afbrigði og 0,07 til 0,1% fyrir c.1679T>G.

Gögn um tíðni þessara fjögurra DPYD afbrigða í öðru þýði en hjá fólki af hvítum kynstofni eru takmörkuð. Nú er talið að þessi fjögur afbrigði af DPYD geninu (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T og c.1236G>A/HapB3) séu nánast óþekkt í þýði af afrískum (afrísk-amerískum) eða asískum uppruna.

Svipgerðargreining á DPD skorti

Til svipgerðargreiningar á DPD skorti er ráðlagt að mæla blóðþéttni innræna DPD hvarfefnisins úracíls í plasma áður en meðferð er hafin.

Aukin þéttni úracíls fyrir meðferð tengist aukinni hættu á eituráhrifum. Þrátt fyrir óvissu um hvaða þéttni úracíls skilgreinir DPD skort, að hluta eða í heild, er talið rétt að miða við að þéttni úracíls í blóði sem er ≥ 16 ng/ml og < 150 ng/ml bendi til DPD skorts að hluta til, með aukinni hættu á eituráhrifum af flúorópýrimidínum. Talið er rétt að miða við að þéttni úracíls í blóði sem er ≥ 150 ng/ml bendi til algers DPD skorts og tengist hættu á lífshættulegum eða banvænum eituráhrifum af flúorópýrimidínum. Gæta skal varúðar við túlkun gilda úracíls í blóði hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá „Skimun fyrir DPD skorti“ að ofan).

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

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

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

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

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Milliverkanir við önnur lyf

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

Hvarfefni fyrir cytókróm P-450 2C9: Ekki hafa verið gerðar formlegar rannsóknir á milliverkunum milli capecítabíns og annarra hvarfefna CYP2C9, nema warfaríns. Gæta á varúðar ef capecítabín er gefið samtímis hvarfefnum fyrir 2C9 (t.d. fenýtóíni). Sjá einnig upplýsingar hér að neðan um milliverkanir við segavarnarlyf sem eru kúmarínafleiður og kafla 4.4.

Segavörn með kúmarínafleiðu: Breytingar á storkuprófum og/eða blæðingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu capecítabín samhliða segavarnarlyfjum af kúmaríngerð, s.s. warfarín og fenprókúmon. Þessar milliverkanir sáust allt frá nokkrum dögum upp í allt að nokkrum mánuðum eftir upphaf capecítabín meðferðar og í fáeinum tilvikum allt að einum mánuði eftir að hætt var að taka capecítabín. Í klínískri milliverkana rannsókn á lyfjahvörfum, eftir stakan 20 mg skammt af warfaríni, jók capecítabín meðferð AUC S-warfaríns um 57% með 91% aukningu á INR gildum. Þar sem engin áhrif voru á umbrot R-warfaríns, benda þessar niðurstöður til þess að capecítabín dragi úr myndun ísóensímsins 2C9, en hafi engin áhrif á ísóensímín 1A2 og 3A4. Sjúklingar sem nota segavarnarlyf af kúmaríngerð samhliða capecítabíni, eiga að vera undir reglulegu eftirliti, m.t.t. breyttra storkumælistærða (PT eða INR) og aðlaga skal skammt segavarnarlyfsins samkvæmt því.

Fenýtóin: Greint hefur verið frá aukinni þéttni fenýtóins í plasma við samhliða meðferð með capecítabíni og fenýtóini, sem í einu tilviki leiddi til eitrunareinkenna af völdum fenýtóins. Reglulega skal fylgjast með hvort þéttni fenýtóins hækki í plasma hjá sjúklingum sem taka fenýtóin samhliða capecítabíni.

Fólínsýra/fólsýra: Samsett rannsókn með capecítabíni og fólínsýru gaf til kynna að fólínsýra hefði ekki umtalsverð áhrif á lyfjahvörf capecítabíns og umbrotsefni þess. Hins vegar hefur fólínsýra áhrif á lyfhrif capecítabíns og getur fólínsýra aukið eituráhrif lyfsins: hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér notað í meðferð með hléum er 3000 mg/m² á dag, en aðeins 2000 mg/m² á dag þegar capecítabín er notað samhliða fólínsýru (30 mg til inntöku tvisvar á dag). Aukin eituráhrif geta skipt máli þegar skipt er úr meðferð með 5-FU/LV í meðferð sem inniheldur capecítabín. Þetta getur einnig skipt máli við uppbótarmeðferð með fólsýru við fólatskort, vegna skyldleika milli fólínsýru og fólsýru.

Sýrubindandi lyf: Könnuð voru áhrif sýrubindandi lyfs sem innihélt álhydrosíð og magnesíumhydrosíð á lyfjahvörf capecítabíns. Fram kom lítill háttar hækkun á plasmabéttni capecítabíns og einu af umbrotsefninu (5'-DFCR), en það mældust engin áhrif á aðalumbrotsefnin þrjú (5'-DFUR, 5-FU og FBAL).

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

Interferón alfa: Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni var 2000 mg/m² á dag þegar það er gefið með interferóni alfa-2a (3 millj. a.e./m² á dag) samanborið við 3000 mg/m² á dag þegar capecítabín var notað eitt sér.

Geislameðferð: Hámarksskammtur sem þolist (MTD) af capecítabíni einu sér þegar notuð er skammtaáætlun með hléum er 3000 mg/m² á dag, en þegar capecítabín er notað ásamt geislameðferð við krabbameini í endaparmi er hámarksskammtur sem þolist af capecítabíni 2000 mg/m² á dag með því að nota annaðhvort samfellda meðferð eða daglega gjöf frá mánudegi til föstudags meðan á 6 vikna geislameðferð stendur.

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

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

Milliverkanir við fæðu

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

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

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

Meðganga

Engar rannsóknir hafi verið gerðar á notkun capecítabíns hjá þunguðum konum, þó skal líta svo á að capecítabín geti valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Í rannsóknum á eitrunaráhrifum á æxlun dýra, olli gjöf capecítabíns fósturvísisdauða og fósturskemmdum. Þessa má vænta þegar um afleiður flúórópýrímidíns er að ræða. Þungun er frábending fyrir notkun capecítabíns.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Heildarmynd af öryggi capecítabíns er byggð á upplýsingum frá yfir 3000 sjúklingum á einlyfja meðferð með capecítabíni eða capecítabíni ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum. Öryggi einlyfja meðferðar með capecítabíni við brjóstakrabbameini með meinvörpum, við krabbameini í ristli og endaþarmi með meinvörpum og sem viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli er sambærilegt. Sjá kafla 5.1 varðandi lýsingu á helstu rannsóknum, að meðtöldum rannsóknargerðum og helstu niðurstöðum um virkni.

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

Listi yfir aukaverkanir, sett upp í töflu

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

Capecitabín einlyfja meðferð:

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast capecitabíni sem einlyfja meðferð og byggjast á öryggisupplýsingum úr samantektargreiningu úr þremur stórum klínískum rannsóknum með yfir 1900 sjúklingum (rannsóknir M66001, SO14695 og SO14796). Aukaverkanirnar hafa verið færðar í viðeigandi tíðniflokk samkvæmt heildartíðni úr samantektargreiningunni.

Tafla 4 Yfirlit yfir tengdar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum á einlyfja meðferð með capecitabíni.

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	-	Herpes veirusýking, Nefkoxsbólga, Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Graftarsótt, Þvagsfærasýking, Húðbeðsbólga (cellulitis), Kokkbólga, Hvítsveppasýking í munni, Inflúensa, Maga- og garnaþbólga, Sveppasýking, Sýking, Tannigerð	
<i>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</i>	-	-	Fituvefsæxli	
<i>Blóð og eitlar</i>	-	Daufkyrningafæð, Blóðleysi	Daufkyrningafæð með hita, Blóðfrumnaþæð, Kyrningafæð, Blóðflagnaþæð, Hvítkornaþæð, Rauðalosblóðleysi, Hækkað INR (International normalised ratio)/lengdur prótrombintími	
<i>Ónæmiskerfi</i>	-	-	Ofnæmi	Ofsabjúgur (mjög sjaldgæfur)

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Efnaskipti og næring</i>	Lystarleysi	Vessaþurrð, Þyngdartap	Sykursýki, Kalíumskortur í blóði, Lystartruflun, Vannæring, Hækkun á þríglýseríðum í blóði	
<i>Geðræn vandamál</i>	-	Svefnleysi, Þunglyndi	Ringlun, Ofsahræðsla, Depurð, Minnkuð kynhvöt	
<i>Taugakerfi</i>	-	Höfuðverkur, Svefnhöfði, Sundl, Náladofi, Bragðskynstruflun	Málstol, Minnisleysi, Óregluhreyfing, Aðsvif, Jafnvægistruflanir, Snertiskynstruflanir, Útlægur taugakvilli	Eitrunarhvítvefsheilakvilli (toxic leukoencephalopathy) (kemur örsjaldan fyrir)
<i>Augu</i>	-	Aukin táramyndun, Tárubólga, Augnerting	Minnkuð sjónskerpa, Tvísýni	Þrengsli í tárögöngum (mjög sjaldgæf), hornhimnusjúkdómar (mjög sjaldgæfir), glærubólga (mjög sjaldgæf), dílótt glærubólga (mjög sjaldgæf)
<i>Eyru og vöfundarhús</i>	-	-	Svimi, Eyrnaverkur	
<i>Hjarta</i>	-	-	Óstöðug öng, Hjartaöng, Blóðþurrð/drep í hjartavöðva, Gáttatif, Hjartsláttaróregla, Hraðsláttur, Gúlshraðsláttur, Hjartsláttarónot	Sleglatif (mjög sjaldgæf), QT lenging (mjög sjaldgæf), Torsade de points (mjög sjaldgæf), hægláttur (mjög sjaldgæf), æðakrampi (mjög sjaldgæf)
<i>Æðar</i>	-	Segabláæðarbólga	Segamyndun í djúpbláæðum, Háþrýstingur, Depilblæðingar, Lágþrýstingur, Hitasteypur, Útlimakuldi	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>	-	Mæði, Blóðnasir, Hósti, Nefrennsli	Segarek í lungum, Loftbrjóst, Blóðspýtingur, Astmi, Mæði við áreynslu	
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur, Uppköst, Ógleði, Munnbólga, Kviðverkir	Blæðing í meltingarvegi, Hægðatregða, Verkir í efri hluta kviðar, Meltingartruflanir, Uppþemba, Munnþurrkur	Þarmastífla, Skinuholsvökvi, Garnabólga, Magabólga, Kyngingartregða, Verkir í neðri hlutakviðar, Vélindabólga, Óþægindi í kviðarholi, Vélindabakflæði, Ristilbólga, Blóð í hægðum	
<i>Lifur og gall</i>	-	Gallrauðadreyri, Óeðlileg lifrarpróf	Gula	Lifrabílnun (mjög sjaldgæf), gallteppulifrabólga (mjög sjaldgæf)
<i>Húð og undirhúð</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)**	Útbrot, Hárlos, Hörundsroði, Húðþurrkur, Kláði, Dökkir blettir á húð (hyperpigmentation), Dröfnútbrot (rash macular), Húðflögnun, Húðbólga, Litarútfellingarkvillar (pigmentation disorder), Naglakvillar	Blöðrur, Húðsár, Útbrot, Ofsákláði, Ljósæmisviðbrögð, Hörundsroði í lófa, Bólga í andliti, Purpuri Ofurnæmi húðar eftir geislameðferð (radiation recall syndrome)	Húðhelluroði (Cutaneous lupus erythematosus) (mjög sjaldgæf), alvarleg húðviðbrögð svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) (kemur örsjaldan fyrir) (sjá kafla 4.4).
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	-	Verkir í útlimum, Bakverkur, Liðverkir	Liðbólga, Beinverkur, Andlitsverkur, Stirðleiki í stoðkerfi, Vöðvaslappleiki	
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	-	-	Vatnsnýra, Þvagglos, Blóð í þvagi, Næturbvagli, Hækkað kreatínín í blóði	

Líffæraflokkur	Mjög algengar <i>Allar gráður</i>	Algengar <i>Allar gráður</i>	Sjaldgæfar <i>Alvarlegar og/eða lífshættulegar (gráða 3-4) eða taldar skipta læknisfræðilegu máli</i>	Mjög sjaldgæfar/Koma örsjaldan fyrir (reynsla eftir markaðssetningu lyfsins)
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	-	-	Blæðingar frá leggöngum	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta, Þróttleysi	Hiti, Útlímabjúgur, Vanlíðan, Verkur fyrir brjósti	Bjúgur, Kuldahrollur, Inflúensulík veikindi, Hrollur, Hækkaður líkamshiti	

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

Capecitabín í samsettri meðferð

Í töflu 5 eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast notkun capecitabíns ásamt mismunandi krabbameinslyfjameðferðum við ýmsum ábendingum og byggjast á öryggisupplýsingum frá yfir 3000 sjúklingum. Aukaverkanir eru færðar í viðeigandi tíðniflokk (mjög algengar eða algengar) samkvæmt hæstu tíðni sem sást í einhverri af stóru klínísku rannsóknunum og er aðeins bætt við ef þær sást **til viðbótar** við þær sem sást í einlyfja meðferð með capecitabíni eða **voru flokkaðar með hærri tíðni** en í einlyfja meðferð með capecitabíni (sjá töflu 4). Sjaldgæfar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecitabín í samsettri meðferð eru í samræmi við aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um fyrir capecitabín í einlyfja meðferð eða fyrir hitt lyfið í einlyfja meðferð (í gögnum og/eða viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs).

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

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

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

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Handa-fótaheilkenni (sjá kafla 4.4)

Fyrir capecitabín skammta 1.250 mg/m² tvisvar á dag, á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðni handa-fótaheilkennis af öllum gráðum 53% til 60% í klínískum rannsóknum á capecitabín einlyfja meðferð (innifaldar eru rannsóknir á viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli, meðferð á krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum og meðferð á brjóstakrabbameini) og 63% tíðni

sást í capecítabín /doxecetel arminum í meðferð á brjóstakrabbameini með meinvörpum. Fyrir capecítabín skammta 1.000 mg/m² tvisvar á dag á degi 1 og 14 á hverjum þremur vikum var tíðnin 22% til 30% af öllum gráðum af handa-fótaheilkenni í samsettri capecítabín meðferð.

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabín einlyfja meðferð eða capecítabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að handa-fótaheilkenni af öllum gráðum kom fram hjá 2066 (43%) sjúklinga eftir miðgildistímann 239 [95% öryggisbil 201, 288] daga, eftir að lyfjameðferð með capecítabíni hófst. Þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman voru eftirfarandi breytur tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á að þróa með sér handa-fótaheilkenni: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), minnkandi uppsafnaður capecítabín skammtur (0,1*kg), aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum, aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum), kvenkyn og gott upphafsástand skv. ECOG kvarða (0 á móti ≥ 1).

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

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

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar niðurstöður allra rannsókna voru teknar saman að eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við aukna hættu á fá niðurgang: aukinn upphafsskammtur capecítabíns (grömm), aukin lengd meðferðar (vikur), aukinn aldur (í 10 ára tímabilum) og kvenkyn. Eftirfarandi breytur voru tölfræðilega marktækt tengdar við minni hættu á niðurgangi: aukinn uppsafnaður capecítabín skammtur (0,1*kg) og aukið hlutfallslegt skammtamagn á fyrstu 6 vikunum.

Eituráhrif á hjarta (sjá kafla 4.4)

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

Heilakvilli

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

Útsetning fyrir muldum eða klofnum capecítabín töflum:

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (sjá kafla 4.2)

Greining á gögnum um öryggi sjúklinga ≥ 60 ára að aldri sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni í einlyfja meðferð og greining á sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með samsettri meðferð capecítabíns og dócetaxels sýndi aukningu á tíðni meðferðartengdra aukaverkana af gráðu 3 og 4 og meðferðartengdra alvarlegra aukaverkana samanborið við sjúklinga < 60 ára aldri. Hjá sjúklingum ≥ 60 ára sem fengu capecítabín ásamt dócetaxeli varð oftast að stöðva meðferð vegna aukaverkana fyrr en hjá sjúklingum < 60 ára.

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að með auknum aldri (í 10 ára tímabilum) voru tölfræðilega marktæk tengsl milli aukinnar hættu á að fá handa-fótaheilkenni og niðurgang og minni hætta á daufkýrningafæð.

Kyn

Niðurstöður safngreiningar 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með capecítabíni sýndu þegar allar rannsóknirnar voru teknar saman að tölfræðilega marktæk tengsl voru hjá konum á aukinni hættu á handa-fótaheilkenni og niðurgangi og minni hættu á daufkýrningafæð.

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), ATC flokkur: L01BC06

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

Gögn benda til þess að umbrot 5-FU eftir anabólískum ferli blokki metýleringu deoxýúridýlsýru yfir í týmídýlsýru og trufla þannig myndun deoxýríbókjarnsýru (DNA). Innsetning 5-FU kemur einnig í veg fyrir myndun RNA og próteina. Þar sem DNA og RNA eru nauðsynlegar frumuskiptingu og vexti,

geta áhrif 5-FU valdið týmíðin skorti sem veldur röskun í vexti og frumudauða. Áhrifin af skorti á DNA og RNA eru mest á þær frumur sem skipta sér hratt og umbreyta 5-FU hratt.

Krabbamein í ristli og krabbamein í ristli og endaparmi

Einlyfja meðferð með capecitabíni sem viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecitabíns sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (XACT rannsóknin; M66001). Í þessari rannsókn var 1987 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku og gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur) eða 5-FU og leukóvorín (Mayo Clinic meðferðaráform: 20 mg/m² af leukóvoríni í bláæð og síðan 425 mg/m² hleðsluskammt í bláæð af 5-FU á 1. til 5. degi á 28 daga fresti í 24 vikur). Capecitabín var a.m.k. jafngilt 5-FU/LV í bláæð hvað varðar lifun án sjúkdóms hjá þýði sem fékk meðferð (áhættuhlutfall 0,92; 95% öryggisbil 0,80-1,06). Í alveg slembuðu þýði sýndu mismunarpróf á capecitabíni á móti 5-FU/LV hvað varðar sjúkdómslausa lifun og heildarlifun áhættuhlutföllin 0,88 (95% öryggisbil 0,77 – 1,01; p = 0,068) og 0,86 (95% öryggisbil 0,74 - 1,01; p = 0,060), fyrir hvora meðferð um sig. Miðgildiseftirfylgni þegar greiningin var gerð var 6,9 ár. Í fyrirfram skipulagðri fjölbreytu Cox greiningu, var sýnt fram á yfirburði capecitabíns samanborið við hleðsluskammt af 5-FU/LV. Eftirfarandi þættir voru fyrirfram ákveðnir fyrir líkanið í tölfræðilegri greiningaráætlun: Aldur, tími frá skurðaðgerð til slembiröðunar, kyn, CEA gildi við grunnlínu, eitlar við grunnlínu og land. Í alveg slembuðu þýðinu var sýnt fram á yfirburði capecitabíns samanborið við 5FU/LV hvað varðar lifun án sjúkdóms (áhættuhlutfall 0,849; 95% öryggisbil 0,739 - 0,976; p = 0,0212), sem og heildarlifun (áhættuhlutfall 0,828; 95% öryggisbil 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Samsett meðferð sem viðbótarmeðferð við krabbameini í ristli

Upplýsingar úr einni fjölsetra, slembaðri, samanburðar III. stigs klínískri rannsókn hjá sjúklingum með III. stigs (C-stig Dukes) krabbamein í ristli styðja notkun capecitabíns í samsetningu með oxalíplatíni (XELOX) sem viðbótarmeðferð fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli (NO16968 rannsóknin). Í þessari rannsókn var 944 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni gefið sem þriggja vikna lotur í 24 vikur (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan hlé í eina viku) í samsetningu með oxalíplatíni (130 mg/m² í æð á 2 klst. á 1. degi á 3 vikna fresti); 942 sjúklingum var slembiraðað á hleðsluskammt af 5-FU og leukóvoríni. Í frumgreiningu niðurstaðna með tilliti til lifunar án sjúkdóms hjá þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla (ITT population), var sýnt fram á að meðferð með XELOX væri marktækt betri en meðferð með 5-FU/LV (áhættuhlutfall 0,80; 95% öryggisbil [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Hlutfall lifunar án sjúkdóms eftir 3 ár var 71% fyrir XELOX borið saman við 67% fyrir 5-FU/LV. Greining niðurstaðna fyrir aukaendapunktinn með tilliti til lifunar án endurkomu sjúkdóms styður þessar niðurstöður með áhættuhlutfall = 0,78 (95% öryggisbil [0,67; 0,92]; p=0,0024) fyrir XELOX borið saman við 5-FU/LV. XELOX sýndi tilhneigingu til bættrar heildarlifunar með áhættuhlutfall = 0,87 (95% öryggisbil [0,72; 1,05]; p=0,1486), sem þýðir 13% minnkun á dánarlíkum. Hlutfall heildarlifunar eftir 5 ár var 78% fyrir XELOX borið saman við 74% fyrir 5-FU/LV. Miðgildiseftirfylgni fyrir greiningu á virkni var 59 mánuðir fyrir heildarlifun og 57 mánuðir fyrir lifun án sjúkdóms. Hlutfall þátttakenda úr þeim hópi sem áætlað var að meðhöndla sem hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkana var hærra í XELOX-hópnum (21%) en í 5-FU/LV-hópnum (9%).

Einlyfja meðferð með capecitabíni við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum

Gögn úr tveimur eins uppsettum, fjölsetra, slembuðum, samanburðar III. stigs klínískum rannsóknum (SO14695; SO14796), styðja notkun capecitabíns sem fyrstu lyfjameðferð til meðferðar á krabbameini í endaparmi og ristli sem er með meinvörpum. Í þessum rannsóknum voru 603 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með einnar viku hléi og gefið sem 3 vikna meðferðarlotur). 604 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU og leukóvoríni (Mayo meðferðaráform: 20 mg/m² leukóvorín í æð fylgt eftir með 425 mg/m² bólus í æð af 5-FU á 1. og 5. degi á 28 daga fresti). Heildarmarkmiða svörunarhraðinn sem stefnt var að í

slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 25,7% (capecítabín) miðað við 16,7% (Mayo meðferðaráform); $p < 0,0002$. Meðaltalstími að versnun var 140 dagar (capecítabín) miðað við 144 dagar (Mayo meðferðaráform). Meðallifun var 392 dagar (capecítabín) miðað við 391 dagar (Mayo meðferðaráform). Eins og er eru engin tiltæk samanburðargögn til um meðferð með capecítabíni einu sér við krabbameini í ristli og endaparmi miðað við notkun á samsettri meðferð sem fyrstu meðferð.

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

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (NO16966) styðja notkun capecítabíns í samsetningu með oxalíplatiní eða oxalíplatiní og bevacízumabi sem upphafsmeðferð við krabbameini í ristli og endaparmi með meinvörpum. Rannsóknin var tvískipt: Í fyrri hluta voru 2 hópar, en þar var 634 sjúklingum slembiraðað í tvo mismunandi hópa eftir meðferð, annaðhvort með XELOX eða FOLFOX-4; seinni hluti skiptist í 2x2 þætti þar sem 1401 sjúklingi var slembiraðað í fjóra mismunandi hópa eftir meðferð, með XELOX og lyfleysu, FOLFOX-4 og lyfleysu, XELOX og bevacízumabi og FOLFOX-4 og bevacízumabi. Sjá meðferðaráætlun í töflu 6.

Tafla 6 Meðferðaráætlanir í rannsókn NO16966 (mCRC)

	Meðferð	Upphafsskammtur	Áætlun
FOLFOX-4 eða FOLFOX-4 + bevacízumab	Oxalíplatin	85 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatin á 1. degi á 2 vikna fresti Leukóvorín á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti 5-Flúoróúracíl í bláæð stakur skammtur/innrennsli, hvort á 1. og 2. degi á 2 vikna fresti
	Leukóvorín	200 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	
	5-Flúoróúracíl	400 mg/m ² í bláæð stakur skammtur, og síðan 600 mg/ m ² í bláæð á 22 klst.	
	Lyfleysa eða bevacízumab	5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	Á 1. degi á undan FOLFOX-4 á 2 vikna fresti
XELOX eða XELOX+ bevacízumab	Oxalíplatin	130 mg/m ² í bláæð á 2 klst.	Oxalíplatin á 1. degi á 3 vikna fresti Capecítabín til inntöku tvisvar á dag í 2 vikur (og síðan 1 viku meðferðarhlé)
	Capecitabine	1.000 mg/m ² til inntöku tvisvar á dag	
	Lyfleysa eða bevacízumab	7.5 mg/kg í bláæð á 30-90 mín.	
5-flúoróúracíl: stakur skammtur í bláæð strax á eftir leukóvoríni.			

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

Tafla 7 Helstu niðurstöður um virkni fyrir greiningu sem kanna átti jafngildi tveggja meðferða (non-inferiority) í rannsókn NO16966

FRUMGREINING			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (SH*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (SH*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 97,5%)
Mælistærð: Lifun án versnunar sjúkdóms			
SH	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Mælistærð: Heildarlifun			
SH	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
EFTIRFYLGNI Í 1 ÁR TIL VIÐBÓTAR			
Þýði	Miðgildistími þar til útkoma kemur fram (dagar)		HR (Ör.bil 97,5%)
Mælistærð: Lifun án versnunar sjúkdóms			
SH	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Mælistærð: Heildarlifun			
SH	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

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

Í slembiraðaðri III. stigs klínískri samanburðarrannsókn (CAIRO) voru rannsökuð áhrif af notkun capecitabíns í byrjunarskömmtnum 1.000 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írínótekani sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 820 sjúklingum var slembiraðað og fengu þeir annars vegar kaflaskipta meðferð (sequential treatment) (n=410) eða samsetta meðferð (n=410). Kaflaskift meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecitabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga), írínótekan sem annan valkost meðferðar (350 mg/m² á degi 1) og sem þriðja valkost meðferðar blöndu af capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m² á degi 1). Samsett meðferð samanstóð af fyrstu meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt írínótekani (250 mg/m² á degi 1) (XELIRI) og öðrum valkosti meðferðar, capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 14 daga) ásamt oxalíplatíni (130 mg/m² á degi 1). Allar meðferðarlotur voru gefnar á 3 vikna fresti. Miðgildislífun án versnunar sjúkdóms í heild hjá hópnum sem áætlað er að meðhöndla var 5,8 mánuðir (öryggisbil 95% 5,1 - 6,2 mánuðir) þegar capecitabín var gefið eitt og sér og 7,8 mánuðir (öryggisbil 95% 7,0 - 8,3 mánuðir; p=0,0002) fyrir XELIRI. Meðferðin tengdist þó aukinni tíðni eituráhrifa á meltingarfæri og dauðfyrirgöngu meðan á fyrstu meðferð með XELIRI stóð (26% fyrir XELIRI og 11% fyrir fyrstu meðferð með capecitabíni).

XELIRI-meðferð hefur verið borin saman við 5-FU ásamt írínótekani (FOLFIRI) í þremur slembiröðuðum rannsóknum á sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. Í XELIRI-meðferðinni voru gefin 1.000 mg/m² af capecitabíni tvisvar á dag á dögum 1-14 í þriggja vikna meðferðarlotu, ásamt 250 mg/m² af írínótekani á degi 1. Í stærstu rannsókninni (BICC-C) var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n=144), hleðsluskammt af 5-FU (mIFL) (n=145) eða XELIRI (n=141) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lífunar án versnunar sjúkdóms var 7,6 mánuðir fyrir FOLFIRI, 5,9 mánuðir fyrir mIFL (p=0,004) og 5,8 mánuðir fyrir XELIRI (p=0,015). Miðgildislengd heildarlífunar var 23,1 mánuðir fyrir FOLFIRI, 17,6 mánuðir fyrir mIFL (p=0,09) og 18,9 mánuðir fyrir XELIRI (p=0,27). Eituráhrif á meltingarfæri voru mun meiri hjá sjúklingum sem fengu XELIRI en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI (niðurgangur hjá 48% þeirra sem fengu XELIRI en 14% þeirra sem fengu FOLFIRI).

Í EORTC-rannsókninni var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI (n=41) eða XELIRI (n=44) í opnum hluta rannsóknarinnar, auk þess að vera slembiraðað til að fá celecoxib eða lyfleysu í tvíblindum hluta rannsóknarinnar. Miðgildislengd lífunar án versnunar sjúkdóms og heildarlífunar var styttri fyrir XELIRI en FOLFIRI (lífun án versnunar sjúkdóms 5,9 borið saman við 9,6 mánuði og

heildarlífur 14,8 borið saman við 19,9 mánuði), auk þess sem tilkynnt var um mikla tíðni niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu XELIRI regimen (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

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

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

Gögn úr slembiraðaðri klínískri rannsókn (Souglakos *et al*, 2012), þar sem borin var saman meðferð með FOLFIRI ásamt bevacízumabi og meðferð með XELIRI ásamt bevacízumabi, sýndu engan marktækan mun á lífun án versunar sjúkdóms eða heildarlífur milli meðferðarhópa. Sjúklingum var slembiraðað til að fá annaðhvort FOLFIRI ásamt bevacízumabi (hópur A, $n=167$) eða XELIRI ásamt bevacízumabi (hópur B, $n=166$). Í XELIRI-meðferðinni sem hópur B fékk voru gefin 1.000 mg/m² af capecitabíni tvisvar á dag í 14 daga + 250 mg/m² af írinótekani á degi 1. Miðgildislengd lífunar án versunar sjúkdóms var 10,0 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópin en 8,9 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópin, $p=0,64$, heildarlífur var 25,7 mánuðir fyrir FOLFIRI-Bev hópin en 27,5 mánuðir fyrir XELIRI-Bev hópin, $p=0,55$, og svörunarhlutfall var 45,5% fyrir FOLFIRI-Bev hópin en 39,8% fyrir XELIRI-Bev hópin, $p=0,32$. Hjá sjúklingum sem fengu XELIRI ásamt bevacízumabi var tilkynnt um marktækt hærri tíðni niðurgangs, dauðfyrirgöngu með hita og handa-fóta heilkennis en hjá sjúklingum sem fengu FOLFIRI ásamt bevacízumabi og olli það marktækt aukinni tíðni seinkunar á meðferð, skammtaminnkun og stöðvun meðferðar.

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra II. stigs klínískri samanburðarrannsókn (AIO KRK 0604) styðja notkun capecitabíns í byrjunarskömmunum 800 mg/m² í 2 vikur á 3 vikna fresti ásamt írinótekani og bevacízumabi sem fyrsta valkosti til meðferðar sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum. 120 sjúklingum var slembiraðað til að fá breytta XELIRI-meðferð með capecitabíni 800 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld, írinótekani (200 mg/m² með 30 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízumabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti), en 127 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í tvær vikur og síðan 7 daga hvíld), oxaliplatíni (130 mg/m² með 2 klukkustunda innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti) og bevacízumabi (7,5 mg/kg með 30 til 90 mínútna innrennsli á degi 1 á 3 vikna fresti). Eftir eftirfylgni rannsóknarþýðisins að miðgildislengd 26,2 mánuðir var svörun við meðferð eins og sýnt er hér að neðan:

Tafla 8 Helstu niðurstöður um virkni fyrir AIO KRK rannsókn

	<i>XELOX + bevacízumab</i> <i>(ITT: N=127)</i>	<i>Breytt XELIRI+ bevacízumab</i> <i>(ITT: N= 120)</i>	<i>Áhættuhlutfall</i> <i>95% öryggismörk</i> <i>P gildi</i>
<i>Lífur án versunar sjúkdóms eftir 6 mánuði</i>			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>95% CI</i>	69 - 84%	77 - 90%	
<i>Miðgildislengd lífunar án versunar sjúkdóms</i>			
<i>ITT</i>	10,4 mánuðir	12,1 mánuðir	0,93
<i>95% CI</i>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 <i>P=0,30</i>
<i>Miðgildislengd heildarlífunar</i>			
<i>ITT</i>	24,4 mánuðir	25,5 mánuðir	0,90
<i>95% CI</i>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 <i>P=0,45</i>

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

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

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

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

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

Langt gengið krabbamein í maga:

Gögn úr fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecitabíns sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (ML17032). Í þessari rannsókn var 160 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecitabíni (1.000 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur og síðan 7 daga hvíldartímabil) og císplatíni (80 mg/m² sem 2 klukkustunda innrennsli á 3 vikna fresti). Samtals 156 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með 5-FU (800 mg/m² á dag í síðreypi á 1. til 5. degi á 3 vikna fresti) og císplatíni (80 mg/m² sem 2 klukkustunda innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti). Capecitabín ásamt císplatíni var ekki síðra en 5-FU ásamt císplatíni hvað varðar lifun án versnunar í greiningu skv. meðferð (per-protocol) (áhættuhlutfall 0,81; 95% öryggisbil 0,63 – 1,04). Miðgildi lifunar án versnunar var 5,6 mánuðir (capecitabín + císplatín) á móti 5,0 mánuðum (5-FU + císplatín). Áhættuhlutfall fyrir tímalengd lifunar (heildarlifunar) var svipað áhættuhlutfalli fyrir lifun án versnunar (áhættuhlutfall 0,85; 95% öryggisbil 0,64 - 1,13). Miðgildi tímalengdar lifunar var 10,5 mánuðir (capecitabín + císplatín) á móti 9,3 mánuðum (5-FU + císplatín).

Gögn úr slembiraðaðri, fjölsetra, III. stigs rannsókn með samanburði á capecítabíni og 5-FU og samanburði á oxalíplatíni og císplatíni hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í maga styðja notkun capecítabíns sem upphafsmeðferð við langt gengnu krabbameini í maga (REAL-2). Í þessari rannsókn var 1002 sjúklingum slembiraðað eftir 2x2 þátta kerfi í einn af eftirfarandi 4 hópum:

- ECF: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m² á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- ECX: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), císplatín (60 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecítabín (625 mg/m² tvisvar á dag samfellt).
- EOF: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og 5-FU (200 mg/m² á dag sem sídreypi í miðlægan æðalegg).
- EOX: Epirúbicín (50 mg/m² sem bólus á 1. degi á 3 vikna fresti), oxalíplatín (130 mg/m² sem tveggja klst. innrennsli á 1. degi á 3 vikna fresti) og capecítabín (625 mg/m² tvisvar á dag samfellt).

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

Capecítabín hefur einnig verið notað ásamt oxalíplatíni til meðferðar á langt gengnu magakrabbameini. Rannsóknir á einlyfja meðferð með capecítabíni gefa til kynna að capecítabín sé virkt gegn langt gengnu magakrabbameini.

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

Safngreining sex klínískra rannsókna (rannsóknir SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) styður það að capecítabín komi í stað 5-FU þegar það er notað í einlyfja meðferð eða samsettri meðferð á krabbameini í meltingarfærum. Samantektargreiningin nær yfir 3097 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt capecítabín og 3074 sjúklinga sem fengu meðferð sem innihélt 5-FU. Miðgildisheildarlífun var 703 dagar (öryggisbil 95%: 671; 745) hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt capecítabín og 683 dagar (öryggisbil 95%: 646; 715) hjá sjúklingum sem fengu meðferð sem innihélt 5-FU. Áhættuhlutfallið fyrir heildarlífun var 0,94 (öryggisbil 95%: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$) sem gefur til kynna að meðferð sem inniheldur capecítabín sé ekki lakari en meðferð sem inniheldur 5-FU.

Brjóstakrabbamein:

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

Gögn úr einni fjölsetra, slembiraðaðri, III. stigs klínískri samanburðarrannsókn styðja notkun capecítabíns með dócetaxeli til meðferðar á sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er langt gengið staðbundið eða með meinvörpum eftir að frumueydandi krabbameinslyfjameðferð, þ.á m. antracyklín, hefur ekki borið árangur. Í þessari rannsókn var 255 sjúklingum slembiraðað á meðferð með capecítabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíldartímabili og dócetaxeli 75 mg/m² sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). 256 sjúklingum var slembiraðað á meðferð með dócetaxeli einu sér (100 mg/m² sem 1 klst. innrennsli í bláæð á 3 vikna fresti). Lífun var betri í samsetta capecítabín + dócetaxel meðferðarhópnum ($p=0,0126$). Meðaltalslífun var 442 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 352 daga (dócetaxel eitt sér). Heildar svörunartíðnin í

algjörlega slembiröðuðu þýði (að mati rannsakanda) var 41,6% (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 29,7% (dócetaxel eitt sér); $p = 0,0058$. Tími að versnun sjúkdómsins var betri hjá meðferðarhópnum sem var samtímis á capecítabíni + dócetaxeli ($p < 0,0001$). Meðaltalstími að versnun voru 186 dagar (capecítabín + dócetaxel) samanborið við 128 daga (dócetaxel eitt sér).

Einlyfja meðferð með capecítabíni eftir árangurslausa meðferð með taxönum, krabbameinslyfjameðferð með antracyklíni og þar sem ekki er mælt með antracyklínmeðferð

Gögn úr tveimur fjölsetra II. stigs klínískum rannsóknum styðja notkun capecítabíns í einlyfja meðferð hjá sjúklingum eftir að taxön og antracyklín innihaldandi krabbameinslyf hafa ekki borið árangur eða ekki er mælt með frekari antracyklín meðferð. Í þessum rannsóknum voru í heild meðhöndlaðir 236 sjúklingar með capecítabíni (1250 mg/m² tvisvar á dag í 2 vikur fylgt eftir með 1 viku hvíld). Heildar svörunartíðni (að mati rannsakanda) var 20% (fyrsta rannsókn) og 25% (önnur rannsókn). Meðaltalstími að versnun var 93 og 98 dagar. Meðaltalslifun var 384 og 373 dagar.

Allar ábendingar:

Safngreining 14 klínískra rannsókna með gögnum yfir 4700 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með einlyfja meðferð með capecítabíni eða capecítabíni ásamt annarri krabbameinslyfjameðferð við margþættum ábendingum (ristilkrabbameini, krabbameini í ristli og endaparmi, maga- og brjóstakrabbameini) sýndi að sjúklingar á capecítabíni sem fengu handa-fótaheilkenni höfðu lengri heildarlifun en sjúklingar sem ekki fengu handa-fótaheilkenni: miðgildi heildarlifunar var 1100 dagar (95% öryggisbil 1007; 1200) á móti 691 degi (95% öryggisbil 638; 754) með áhættuhlutfall 0,61 (95% öryggisbil 0,56; 0,66).

Börn

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

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf capecítabíns hafa verið metin í skömmtum á bilinu 502-3514 mg/m²/dag. Mælistærðir capecítabíns, 5'-deoxý-5-flúórócýtidín (5'-DFCR) og 5'-deoxý-5-flúórourídín (5'-DFUR) mældir á 1. og 14. degi voru svipaðar. Flatarmál 5-FU undir blóðþéttniferlinum (AUC) var 30%-35% hærra á 14. degi. Skammtalækkun capecítabíns dregur úr 5-FU álagi meira en í hlutfalli við skammt, vegna ólinulegra lyfjahvarfa virkra umbrotsefna.

Frásög

Eftir inntöku frásogast capecítabín hratt og vel og er síðan að miklu leyti umbrotið í umbrotsefnin 5'-DFCR og 5'-DFUR. Sé capecítabín gefið með mat, dregur það úr frásogshraðanum, en áhrifin á AUC 5'-DFUR eru óveruleg og einnig áhrifin á AUC umbrotsefnis þess, 5-FU. Eftir inntöku á einum 1250 mg/m² skammti með fæðu, var hámarks plasmabéttni á 14. degi (C_{max} í mÍkróg/ml) fyrir capecítabín, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46, hvert fyrir sig. Tíminn sem leið þar til hámarks plasmabéttni var náð (T_{max} í klst.) var 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC_{0-∞} gildin í mÍkróg•klst/ml voru 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Dreifing

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

Umbrot

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

5-FU er enn frekar umbrotið fyrir tilstilli ensímsins díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD) í díhýdró-5-flúórúracíl (FUH₂) sem hefur mun minni eiturvirkni. Díhýdrópýrímídínasi klýfur pýrímíðínhringinn svo til verður 5 flúóró-úreídóprópíónsýra (FUPA). Að endingu klýfur beta-úreídó-própíónasi FUPA í alfa-flúóró-beta-alanín (FBAL) sem hreinsast út í þvagi. Virkni díhýdrópýrímídín dehýdrógenasa (DPD) er það sem takmarkar hraðann. Skortur á DPD getur leitt til aukinna eituráhrifa af völdum capecítabíns (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brotthvarf

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

Samsett meðferð

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

Lyfjahvörf hjá ákveðnum sjúklingahópum

Greining á lyfjahvörfum þýðis var framkvæmd eftir capecítabín meðferð á 505 sjúklingum með krabbamein í þörmum og endaparmi við skammta 1250 mg/m² tvisvar á dag. Kynferði, meinvarpa í lifur eða ekki, Karnofsky Performance Status, heildar bílírúbín, albúmín í sermi, ASAT og ALAT hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

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

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

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

Þjóðfræðilegir þættir. Eftir gjöf 825 mg/m² af capecítabíni til inntöku tvisvar á dag í 14 daga voru japanskir sjúklingar (n=18) með um 36% lægra C_{max} og 24% lægra flatarmál undir blóðþéttiferli hvað varðar capecítabín en hvítir sjúklingar (n=22). Hjá japönskum sjúklingum var C_{max} einnig um 25% lægra og flatarmál undir blóðþéttiferli 34% lægra hvað varðar FBAL en hjá hvítum sjúklingum. Klínískt gildi þessa mismunar er óþekkt. Ekki var um neinn marktækan mismun að ræða varðandi önnur umbrotsefni (5'-DFCR, 5'-DFUR og 5-FU).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta í cynomolgus öpum og músum, olli dagleg gjöf capecítabíns um munn dæmigerðum flúórópýríímíðin eituráhrifum á meltingarfæri, eitel- og blóðmyndandi kerfi. Þessi eituráhrif voru afturkræf. Eituráhrif á húð sást við notkun capecítabíns og einkenndust af hrörnandi/dvínandi breytingum. Capecítabín hafði engin eituráhrif á lifur og miðtaugakerfið. Eituráhrif á hjarta- og æðakerfið (t.d. lenging á PR- og QT-bili) sást hjá cynomolgus öpum eftir gjöf í bláæð (100 mg/kg) en ekki eftir endurtekna inntöku (1379 mg/m²/dag).

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

vatnsfrír laktósi,
kroskarmellósi natríum,
hyprómellósi (3 mPa.s),
örkristallaður sellulósi,
magnésíumsterat.

Töfluhúð

hyprómellósi,
títaníumtvíoxíð,
gult járnnoxíð,
rautt járnnoxíð,
talkúm.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnupakkningar _

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningastærð 60 filmuhúðaðar töflur (6 þynnur með 10 töflum hver)

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur

Pakknngastærð 120 filmuhúðaðar töflur (12 þynnur með 10 töflum hver)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fylgja á fyrirmælum varðandi örugga meðhöndlun frumuskemmandi efna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/163/001
EU/1/00/163/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. febrúar 2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. febrúar 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á heimasíðu Lyfjastofnunar Evrópu (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Þýskaland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig vatnsfrían laktósa. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/163/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xeloda 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI UMBÚÐIR****1. HEITI LYFS**

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af capecítabíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig vatnsfrían laktósa. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/00/163/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

xeloda 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur
capecítabín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur
capecitabín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xeloda og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xeloda
3. Hvernig nota á Xeloda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xeloda
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xeloda og við hverju það er notað

Xeloda tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „frumueyðandi lyf“ sem stöðva vöxt krabbameinsfruma. Xeloda inniheldur capecitabín sem er ekki frumueyðandi efni. Eftir að það frásogast í líkamanum breytist það í virkt frumueyðandi efni í líkamanum (meira í æxlisvef en í heilbrigðum vef).

Xeloda er notað til meðferðar við krabbameini í ristli, endaþarmi, maga eða brjóstum.

Auk þess er Xeloda notað til að koma í veg fyrir að krabbamein í ristli komi upp að nýju eftir að allt æxlið hefur verið fjarlæggt með skurðaðgerð.

Xeloda er annaðhvort hægt að nota eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum.

2. Áður en byrjað er að nota Xeloda

Ekki má taka Xeloda:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir capecitabíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Gera skal lækni viðvart ef um er að ræða ofnæmi eða of mikla svörun við lyfinu,
- ef þú hefur áður fengið alvarleg viðbrögð við meðferð með flúorópýrímidínnum (flokkur krabbameinslyfja svo sem flúoróúracíl),
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti,
- ef þú ert með alvarlega fækkun hvítra blóðkorna eða blóðflagna í blóði (hvítfrumnafæð, dauðkyrningafæð eða blóðflagnafæð),
- ef þú ert með alvarleg lifrar- eða nýrnvandamál,
- ef þú veist að þú ert með algeran skort á ensíminu díhýdrópýrímidín dehýdrógenasa (DPD),
- ef þú tekur eða hefur tekið brívúðín á síðustu 4 vikum sem hluta af meðferð við *herpes zoster* (hlaupabóla eða ristill).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xeloda er notað:

- ef þú veist að þú ert með skerta virkni ensímsins díhýdrópýrímidín dehydýrógenasa (DPD)
- ef þú átt ættingja með skort á ensíminu díhýdrópýrímidín dehydýrógenasa (DPD), algeran eða að hluta til
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartavandamál (til dæmis óreglulegan hjartslátt eða verk í brjósti, kjálka eða baki við líkamlega áreynslu vegna vandamála við blóðflæði til hjartans)
- ef þú ert með sjúkdóma í heila (til dæmis krabbamein sem hefur dreift sér til heilans, eða taugaskemmdir)
- ef þú ert með kalsíumójafnvægi (sést í blóðprófum)
- ef þú ert með sykursýki
- ef þú getur ekki haldið fæðu eða vökva í líkamanum vegna alvarlegrar ógleði og uppkasta
- ef þú ert með niðurgang
- ef þú ert með eða verður fyrir vökvaskorti
- ef þú ert með ójafnvægi salta í blóði (sést í blóðprófum)
- ef þú ert með sögu um augnkvilla, þar sem nauðsynlegt gæti verið að fylgjast vel með augum þínum
- ef þú ert með alvarleg húðviðbrögð.

DPD skortur

DPD skortur er arfgengt ástand sem veldur yfirleitt ekki heilsufarsvandamálum nema tiltekin lyf séu notuð. Ef þú ert með DPD skort og færð Xeloda, ert þú í hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir (taldar upp í kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir). Ráðlagt er að skima fyrir DPD-skorti áður en meðferð er hafin. Ef um algeran skort á ensímvirkni er að ræða átt þú ekki að taka Xeloda. Ef um skerta ensímvirkni er að ræða (skort að hluta til) gæti lækningin viljað ávísa minni skammti. Þó skimun leiði ekki í ljós DPD skort geta alvarlegar og lífshættulegar aukaverkanir samt sem áður komið fram.

Börn og unglingar

Xeloda er ekki ætlað börnum og unglingum. Ekki má gefa börnum og unglingum Xeloda.

Notkun annarra lyfja samhliða Xeloda

Áður en meðferð hefst, skal láta læknum eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Þetta er mjög mikilvægt þar sem notkun fleiri en eins lyfs á sama tíma getur aukið eða minnkað verkun lyfjanna.

Þú mátt ekki nota brívúdín (veirulyf til meðferðar við ristli eða hlaupabólu) á sama tíma og þú færð meðferð með capecítabíni (þ.m.t. á hugsanlegu hvíldartímabili, þar sem engar capecítabín töflur eru teknar).

Ef þú hefur tekið brívúdín þarft þú að bíða í a.m.k. 4 vikur eftir að þú hættir að taka brívúdín áður en þú byrjar að taka capecítabín. Sjá einnig kaflann „Ekki má taka Xeloda“.

Einnig þarf að gæta sérstakrar varúðar ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- þvagsýrugigtarlyf (allópúrinól),
- blóðþynningarlyf (kúmarín, warfarín),
- lyf gegn flogum eða krömpum (fenýtóín),
- interferón alfa,
- geislameðferð og tiltekin krabbameinslyf (fólínsýru, oxaliplatín, bevacizumab, cisplatín, írinótekan),
- lyf notuð til meðferðar á fólínsýruskort.

Notkun Xeloda með mat eða drykk

Taka skal Xeloda inn ekki síðar en 30 mínútum eftir máltíð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki má taka Xeloda ef um þungun eða grun um þungun er að ræða.

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti ef Xeloda er notað eða í 2 vikur eftir að notkun þess lýkur.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xeloda stendur og í 6 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xeloda stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Akstur og notkun véla

Xeloda getur valdið svima, ógleði eða þreytu. Því er mögulegt að Xeloda hafi áhrif á hæfni þína við akstur bifreiða eða stjórnun véla.

Xeloda inniheldur vatnsfrían laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Xeloda inniheldur natríum

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

3. Hvernig nota á Xeloda

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Eingöngu lækna með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að ávísa Xeloda.

Lækningin ákveður skammt og meðferð sem hentar handa þér sérstaklega. Skammturinn af Xeloda byggist á líkamsyfirborði þínu. Það er reiknað út frá hæð og þyngd. Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 1250 mg/m² líkamsyfirborðs tekinn tvisvar á dag (kvölds og morguns). Hér eru tvö dæmi: Einstaklingur sem vegur 64 kg og er 1,64 m á hæð er með líkamsyfirborð sem nemur 1,7 m² og á að taka fjórar 500 mg töflur og eina 150 mg töflu tvisvar á dag. Einstaklingur sem vegur 80 kg og er 1,80 m á hæð er með líkamsyfirborð sem nemur 2,00 m² og á að taka fimm 500 mg töflur tvisvar á dag.

Lækningin lætur vita hvaða skammt þarf að taka, hvenær á að taka hann og hve lengi þarf að taka hann.

Það er mögulegt að lækningin ákveði samsettan skammt af 150 mg og 500 mg töflum.

- Töflurnar skal taka **kvölds og morguns** eins og lækningin hefur ákveðið.
- Taka skal töflurnar í síðasta lagi **30 mínútum eftir máltíð** (morgunverð og kvöldverð) og **gleypa heilar með vatni. Ekki má mylja eða kljúfa töflurnar. Ef þú getur ekki gleyp Xeloda töflur heilar skaltu láta heilbrigðisstarfsmann vita.**
- Það er mjög mikilvægt að öll lyf séu notuð eins og lækningin hefur gefið fyrirmæli um.

Xeloda töflur eru venjulega teknar í 14 daga og síðan er 7 daga hlé (þá eru engar töflur teknar). Þetta 21 dags tímabil er ein meðferðarlota.

Þegar lyfið er tekið ásamt öðrum lyfjum getur venjulegur skammtur fyrir fullorðna verið minni en 1250 mg/m² líkamsyfirborðs og verið getur að þörf sé á að taka töflurnar með mislöngu millibili (t.d. á hverjum degi, án þess að gera hlé).

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um, skal láta lækni vita af því eins fljótt og kostur er, áður en næsti skammtur er tekinn.

Þú gætir fengið eftirtaldir aukaverkanir ef þú tekur mikið meira af capecitabíni en þú átt að gera: ógleði eða uppköst, niðurgang, bólgu eða sár í meltingarvegi eða munni, verk eða blæðingu í þörmum eða maga eða beinmergsbælingu (fækkun tiltekinna tegunda blóðfrumna). Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna.

Ef gleymist að taka Xeloda

Ekki á að taka skammt sem gleymst hefur að taka. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Þess í stað skal halda áfram að nota lyfið eins og ráðgert var og ráðgast við lækinn.

Ef hætt er að taka Xeloda

Engar aukaverkanir koma fram þegar inntöku capecitabíns er hætt. Ef verið er að nota kúmarín segavarnarlyf (sem innihalda t.d. fenprókúmón), getur lækinn þurft að aðlaga skammt segavarnarlyfsins þegar gjöf capecitabíns er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU strax að taka inn Xeloda og hafðu samband við lækinn ef einhver af eftirfarandi einkennum koma fram:

- **Niðurgangur:** Ef þú hefur hægðir 4 sinnum á dag umfram það sem þér er eðlilegt eða niðurgang á nóttunni.
- **Uppköst:** Ef þú kastar upp oft en einu sinni á sólarhring.
- **Ógleði:** Ef lystarleysi gerir vart við sig og ef þú borðar mun minna daglega en vant er.
- **Bólgu í munni:** Ef þú hefur verki, roða, bólgu eða sviða í munni og/edá hálsi.
- **Húðsvörðun í höndum og fótum:** Ef þú hefur verki, bólgu, roða eða smástingi í höndum og/edá fótum.
- **Hiti:** Ef hitinn er 38°C eða hærri.
- **Sýking:** Ef þú færð einkenni sýkinga af völdum baktería, veira eða annarra lífvera.
- **Verkur fyrir brjósti:** Ef þú færð verk fyrir miðjum brjóstakassa, einkum ef hann kemur fram við áreynslu.
- **Stevens-Johnson heilkenni:** Ef þú færð sársaukafull rauð eða rauðblá útbrot sem breiðast út og ef blöðrur og/edá annars konar skemmdir koma fram í slímhúðum (t.d. í munni og á vörum), einkum ef þú hefur áður verið með ljósnæmi, sýkingar í öndunarferum (t.d. berkjubólgu) og/edá hita.
- **Ofsabjúgur:** Leita á lækni aðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda: Þroti, einkum í andliti, vörum, tungu eða koki, sem veldur kyngingar eða öndunarerfiðleikum, kláði og útbrot. Þetta geta verið merki um ofsabjúg.

Ef fljótt verður vart við þessar aukaverkanir, hverfa þær venjulega á 2-3 dögum eftir að meðferð er hætt. Verði áfram vart við þessar aukaverkanir, skal tafarlaust hafa samband við lækinn. Hann mun hugsanlega byrja meðferðina að nýju með minni skammti.

Ef alvarleg munnbólga (sár í munni og/eða koki), slímhúðarbólga, niðurgangur, daufkyrningafæð (aukin hætt á sýkingum) eða eitúráhrif á taugar koma fram við fyrstu meðferðarlotu gæti DPD-skortur átt þátt í því (sjá kafla 2: Varnaðarorð og varúðarreglur).

Handa-fóta-heilkenni getur leitt til þess að fingraför eyðast, sem getur valdið vandræðum ef nota á fingrafaramynd til að bera kennsl á sjúklinga.

Til viðbótar við það sem talið er upp hér fyrir ofan eru mjög algengar aukaverkanir lyfsins þegar Xeloda er notað eitt sér, sem geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- kviðverkir
- útbrot, þurr húð eða kláði
- þreyta
- lystarleysi

Aukaverkanirnar geta orðið alvarlegar. Því er **alltaf** mikilvægt að láta lækninn vita **um leið og** aukaverkanir koma fram. Læknirinn mun e.t.v. minnka skammtinn og/eða gera hlé á Xeloda meðferðinni. Þannig má draga úr líkunum á því að aukaverkanirnar verði viðvarandi eða versni.

Aðrar aukaverkanir eru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:

- fækkun hvítra eða rauðra blóðkorna (sést í blóðprófum)
- vökvatap, þyngdartap
- svefnleysi, þunglyndi
- höfuðverkur, syfja, sundl, óeðlileg tilfinning í húð (dofi eða náladofi), truflanir á bragðskyni
- erting í augum, aukin tármyndun, roði í augum (tárubólga)
- bólga í æðum (segabláæðabólga)
- mæði, blóðnasir, hósti, nefrennsli
- áblástur eða aðrar herpes-sýkingar
- sýking í lungum eða öndunarvegi (t.d. lungnabólga eða berkjubólga)
- þarmablæðing, hægðatregða, verkur í efri hluta kviðarhols, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- húðútbrot, hárlos, húðroði, húðþurrkur, kláði, mislitun húðar, húðflögnun, húðbólga, naglakvilli
- verkir í liðum, útlimum, brjósti eða baki
- hiti, þroti í útlimum, lasleiki
- röskun á lifrarstarfsemi (sést í blóðprófum) og aukinn gallrauði í blóði (skilinn út af lifrinni)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100) eru:

- blóðsýking, þvagfærasýking, húðsýking, sýking í nefi eða hálsi, sveppasýking (þ.m.t. í munni), influensa, maga- og þarmabólga, ígerð í tönn
- hnúðar undir húð (fituæxli)
- fækkun blóðfrumna, þ.m.t. blóðflagna, blóðþynning (sést í blóðprófum)
- ofnæmi
- sykursýki, minnkað kalíum í blóði, vannæring, auknir þríglýseríðar í blóði
- ruglástand, ofsahræðsluköst, geðdeyfð, minnkuð kynhvöt
- talvandamál, skert minni, skert samhæfing hreyfinga, jafnvægisskortur, yfirlið, taugaskemmdir og skyntruflanir
- þokusýn eða tvísýni
- svimi, eyrnaþurrkur
- óreglulegur hjartsláttur og hjartsláttarónot (hjartsláttartruflanir), brjóstverkur og hjartaáfall (drep í hjartavöðva)
- blóðtappar í djúplægum bláæðum, hár eða lágur blóðþrýstingur, hitasteypur, kuldi í útlimum, fjólubláir blettir á húð
- blóðtappar í lungnaæðum (segarek í lungum), samfallið lunga, blóðhósti, astmi, mæði við áreynslu

- þarmateppa, vökvasöfnun í kviðarholi, bólga í smáþörmum, ristli, maga eða vélinda, verkur í neðri hluta kviðarhols, óþægindi í kviðarholi, brjóstsviði (vélindabakflæði), blóð í hægðum
- gula (gullitun húðar og augna)
- sár og blöðrur á húð, húðviðbrögð við sólarljósi, roði í lófum, þroti eða verkur í andliti
- þroti eða stirðleiki í liðum, beinverkir, máttleysi eða stirðleiki í vöðvum
- vökvasöfnun í nýrum, aukin tíðni þvagláta að nóttu til, þvagleki, blóð í þvagi, aukið kreatínín í blóði (merki um skerta nýrnastarfsemi)
- óvenjuleg blæðing frá leggöngum
- þroti (bjúgur), kuldahtrollur og stjarfi

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000) eru:

- þrengsli eða stífla í táragöngum
- lifrabilun
- bólga sem leiðir til röskunar eða teppu í útskilnaði galla (gallteppulifrabólga)
- sérstakar breytingar á hjartarafriti (lenging QT-bils)
- tilteknar tegundir hjartsláttartruflana (þ.m.t. sleglatif, torsade de pointes og hægsláttur)
- bólga í augum sem veldur augnverk og mögulega sjónvandamálum
- bólga í húð sem veldur rauðum hreistruðum blettum vegna sjúkdóms í ónæmiskerfi
- þroti, einkum í andliti, vörum, tungu eða koki, kláði og útbrot (ofsabjúgur)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000) eru:

- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot, sáramyndun og blöðrur, sem geta m.a. komið fram í munni eða nefi, á kynfærum, höndum eða fótum eða í augum (rauð og þrútin augu)

Sumar þessara aukaverkana eru algengari þegar capecitabín er notað ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Aðrar aukaverkanir sem sjást við slíkar aðstæður eru eftirtaldar:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10) eru:

- minnkað natríum, magnesíum eða kalsíum í blóði, aukinn blóðsykur
- taugaverkur
- suð fyrir eyrum, heyrnartap
- bláæðabólga
- hiksti, raddbreytingar
- verkur eða breytt/óeðlileg tilfinning í munni, verkur í kjálka
- svitamyndun, nætursviti
- vöðvakrampi
- erfiðleikar við þvaglát, blóð eða prótein í þvagi
- mar eða viðbrögð á stungustað (vegna stungulyfja sem gefin eru samtímis)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xeloda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri umbúðum og þynnu á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xeloda inniheldur

- Virka innihaldsefnið er capecítabín.
 - Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver tafla inniheldur 150 mg capecítabín
 - Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur:

Hver tafla inniheldur 500 mg capecítabín
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Vatnsfrír laktósi, kroskarmellósi natríum, hyprómellósi (3 mPa.s.), örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat (sjá kafla 2 „Xeloda inniheldur vatnsfrían laktósa og natríum“).
 - Töfluhúð: Hyprómellósi, titáníumtvíoxíð, gult járnoxíð, rautt járnoxíð, talkúm.

Lýsing á útliti Xeloda og pakkningastærðir

Xeloda 150 mg filmuhúðaðar töflur:

Ljósferskjulituð filmuhúðuð tafla, tvíkúpt og ílöng að lögun merkt með ‘150’ á annarri hliðinni og ‘Xeloda’ á hinn.

Hver töflupakki inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur (6 þynnur með 10 töflum).

Xeloda 500 mg filmuhúðaðar töflur:

Ferskjulituð filmuhúðuð tafla, tvíkúpt og ílöng að lögun merkt með ‘500’ á annarri hliðinni og ‘Xeloda’ á hinn.

Hver töflupakki inniheldur 120 filmuhúðaðar töflur (12 þynnur með 10 töflum).

Markaðsleyfishafi

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

Framleiðandi

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Þýskaland

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir capecítabín, eru vísindalegu niðurstöðurnar PRAC svohljóðandi:

Í ljósi upplýsinga sem liggja fyrir úr heimildum sem sýna að skert nýrnastarfsemi tengist auknu magni úracíls í blóði, sem getur leitt til rangrar greiningar á DPD skorti og í kjölfarið vanskömmtnar capecítabíns, komst PRAC að þeirri niðurstöðu að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda capecítabín til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir capecítabín, telur CHMP, að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda capecítabín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.