

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter
Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 150 mg filmdrasjert tablett inneholder 15,6 mg laktose, vannfri.

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hver 500 mg filmdrasjert tablett inneholder 52 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter

De filmdrasjerte tablettene er lyse ferskenfargede tabletter med bikonveks, avlang form, merket med "150" på den ene siden og "Xeloda" på den andre siden.

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

De filmdrasjerte tablettene er lyse ferskenfargede tabletter med bikonveks, avlang form, merket med "500" på den ene siden og "Xeloda" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xeloda er indisert som behandling for:

- som adjuvant behandling etter kirurgi hos pasienter med stadium III (Duke's stadium C) kolonkreft (se pkt. 5.1).
- metastaserende kolorektalkreft (se pkt. 5.1).
- førstelinjebehandling ved fremskreden ventrikelkreft i kombinasjon med et platinum-basert regime (se pkt. 5.1).
- i kombinasjon med docetaxel (se pkt. 5.1), til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende brystkreft når behandling med cytotoksisk kjemoterapi har feilet. Tidligere behandling skal ha inkludert et antracyklin.
- som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antracykliner har sviktet eller ikke er indisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Xeloda skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av antineoplastiske legemidler. Nøyte overvåking under den første behandlingssyklusen anbefales for alle pasienter. Behandlingen bør avbrytes hvis sykdommen forverres eller ikke-tolererbare bivirkninger observeres. Beregning av standard dose og redusert dose i hht kroppsoverflate for startdoser av Xeloda på 1250 mg/m² og 1000 mg/m² er angitt i tabell 1 og 2.

Dosering

Anbefalt dosering (se pkt. 5.1):

Monoterapi

Kolon-, kolorektal- og brystkreft

Som monoterapi er anbefalt startdose for kapecitabin ved adjuvant behandling av kolonkreft, ved behandling av metastaserende kolorektalkreft, eller ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft 1250 mg/m² to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose lik 2500 mg/m²) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold. Adjuvant behandling for pasienter med type III kolonkreft er anbefalt i totalt 6 måneder.

Kombinasjonsterapi

Kolon-, kolorektal- og ventrikkeltkreft

Ved kombinasjonsbehandling bør den anbefalte startdosen av kapecitabin reduseres til 800-1000 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode, eller til 625 mg/m² to ganger daglig ved kontinuerlig administrasjon (se pkt. 5.1). I kombinasjon med irinotekan, er anbefalt startdose 800 mg/m² ved administrasjon to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode kombinert med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Inklusjon av bevacizumab i et kombinasjonsregime påvirker ikke startdosen av kapecitabin. Pasienter som får kapecitabin pluss cisplatin i kombinasjon bør premedisineres i samsvar med preparatomtalen for cisplatin for å opprettholde adekvat hydrering og for anti-emeese, før cisplatin administreres. Premedisinering med antiemetika i henhold til SPC for oksaliplatin er anbefalt for pasienter som mottar kombinasjonen av kapecitabin pluss oksaliplatin. Adjuvant behandling hos pasienter med kolonkreft stadie III anbefales i 6 måneder.

Brystkreft

I kombinasjon med docetaxel er anbefalt startdose kapecitabin ved behandling av metastatisk brystkreft 1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager fulgt av en 7 dagers hvileperiode, kombinert med docetaxel gitt i dosen 75 mg/m² som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke. Pasienter som får kapecitabin pluss docetaxel i kombinasjon bør premedisineres med et oralt kortikosteroid som deksametason i samsvar med preparatomtalen for docetaxel, før docetaxel administreres.

Xeloda doseberegninger

Tabell 1 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1250 mg/m².

	Dosenivå 1250 mg/m ² (to ganger daglig)				
	Full dose 1250 mg/m ²	Antall 150 mg's tabletter og/eller 500 mg's tabletter pr administrasjon (hver administrasjon skal gis morgen og kveld)		Redusert dose 75 % 950 mg/m ²	Redusert dose 50 % 625 mg/m ²
Kroppens overflateareal (m ²)	Dose pr administrasjon (mg)	150 mg	500 mg	Dose pr administrasjon (mg)	Dose pr administrasjon (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabell 2 Beregning av standard- og redusert dose kapecitabin basert på kroppens overflateareal, med startdose 1000 mg/m².

	Dosenivå 1000 mg/m ² (to ganger daglig)				
	Full dose 1000 mg/m ²	Antall 150 mg's tabletter og/eller 500 mg's tabletter pr administrasjon (hver administrasjon skal gis morgen og kveld)		Redusert dose 75 % 750 mg/m ²	Redusert dose 50 % 500 mg/m ²
Kroppens overflateareal (m ²)	Dose pr administrasjon (mg)	150 mg	500 mg	Dose pr administrasjon (mg)	Dose pr administrasjon (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

Dosejusteringer under behandlingen

Generelt

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

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

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

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

Hematologi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosejusteringer for spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Kapecitabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min [Cockcroft og Gault] før behandlingen). Forekomsten av grad 3 eller 4 bivirkninger hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30-50 ml/min) er økt i forhold til den totale populasjon. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen, anbefales en dosereduksjon til 75 % av en startdose på 1250 mg/m². Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen er det ikke nødvendig å redusere dosen når startdosen er 1000 mg/m². Hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 51-80 ml/min før behandlingen) er det ikke nødvendig med en justering av startdosen. Nøye oppfølging og umiddelbart behandlingsavbrudd anbefales hvis pasienten utvikler en grad 2, 3 eller 4 bivirkning under behandling og påfølgende dosejustering som beskrevet i ovenstående tabell 3. Hvis beregnet kreatinin clearance synker under behandlingen til en verdi under 30 ml/min, skal kapecitabin seponeres. Disse anbefalte dosejusteringene ved nedsatt nyrefunksjon gjelder både monoterapi og kombinasjonsterapi (se også pkt. "Eldre" under).

Eldre

Ved kapecitabin som monoterapi er justering av startdosen ikke nødvendig. Imidlertid var grad 3 og 4 behandlingsrelaterte bivirkninger mer frekvente hos pasienter ≥ 60 år sammenlignet med yngre pasienter. Når kapecitabin ble brukt i kombinasjon med andre legemidler, opplevde eldre pasienter (> 65 år) flere bivirkninger grad 3 og grad 4, inkludert slike som førte til seponering, sammenlignet med unge pasienter. Nøye oppfølging av pasienter ≥ 60 år anbefales.

- *I kombinasjon med docetaxel:* det er observert økt forekomst av grad 3 eller 4 behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger hos pasienter på 60 år og over (se pkt. 5.1). Det anbefales at startdosen med kapecitabin reduseres til 75 % (950 mg/m² 2 ganger daglig) hos pasienter på 60 år og eldre. Hvis ingen bivirkninger observeres hos pasienter ≥ 60 år som behandles med en redusert kapecitabin startdose i kombinasjon med docetaxel, kan kapecitabindosen forsiktig økes til 1250 mg/m² 2 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Det er ingen relevant bruk av kapecitabin i den pediatriske populasjonen ved indikasjonene kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft.

Administrasjonsmåte

Xeloda tabletter skal svelges hele med vann innen 30 minutter etter et måltid.

Xeloda tabletter skal ikke knuses eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjente alvorlige og uventede reaksjoner på behandling med fluoropyrimidin.
- Overfølsomhet overfor kapecitabin, fluorouracil eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent, total dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming.
- Hos pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance under 30 ml/min).
- Nylig eller samtidig behandling med brivudin (se pkt. 4.4 og 4.5 for interaksjon med andre legemidler).
- Hvis det foreligger kontraindikasjoner for noen av legemidlene i kombinasjonsregimet, skal ikke det legemidlet benyttes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisitet

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

Diaré

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

Dehydrering

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

Hånd-fot syndrom

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

Grad 2 hånd-fot syndrom er smertefull erytem og hevelse i hender og/eller føtter og/eller ubehag som påvirker pasientens daglige aktiviteter.

Grad 3 hånd-fot syndrom er fuktig hudavskalling, sårdannelse, blemmer og sterke smerter i hender og/eller føtter og/eller sterkt ubehag som gjør pasienten ute av stand til å arbeide eller utføre daglige aktiviteter. Vedvarende eller alvorlig hånd-fot syndrom (grad 2 og over) kan til slutt medføre tap av fingeravtrykk som kan påvirke identifikasjon av pasienten. Hvis grad 2 eller 3 av hånd-fot syndromet opptrer, bør behandlingen med kapecitabin avbrytes til symptomene er gått tilbake eller redusert til grad 1. Etter grad 3 hånd-fot syndrom, bør etterfølgende doser med kapecitabin reduseres. Når kapecitabin og cisplatin benyttes i kombinasjon anbefales ikke bruk av vitamin B6 (pyridoxin) som

symptomatisk behandling eller sekundærprofylakse for hånd-fot syndrom, da det er publiserte rapporter som antyder at det kan redusere effekten av cisplatin. Det finnes noe bevis for at deksametason er effektiv som profylakse mot hånd-fot syndrom hos pasienter som behandles med Xeloda.

Kardiotoksisitet

Kardiotoksisitet har blitt assosiert med fluoropyrimidin terapi, inkludert hjerteinfarkt, angina, arytmier, kardiogent sjokk, plutselig død og elektrokardiografiske endringer (inkludert svært sjeldne tilfeller av QT forlengelse). Disse bivirkningene kan være mer vanlig hos pasienter med tidligere historie av kardiovaskulær sykdom. Hjerterytmier (inkludert ventrikkelflimmer, "torsade de pointes" og bradykardi), angina pectoris, hjerteinfarkt, hjertesvikt og kardiomyopati har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kapecitabin. Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med signifikant hjertesykdom, arytmier og angina pectoris i anamnesen (se pkt. 4.8).

Hypo- eller hyperkalsemi

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

Sykdom i det sentrale og perifere nervesystem

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

Diabetes mellitus eller elektrolyttforstyrrelser

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

Kumarinderiverte antikoagulantia

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

Brivudin

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-mangel

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

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

Total DPD-mangel

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

Delvis DPD-mangel

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

Testing for DPD-mangel

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

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

Genotype karakterisering av DPD-mangel

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

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

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

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

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

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

Fenotype karakterisering av DPD-mangel

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

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

Oftalmologiske komplikasjoner

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

Alvorlige hudreaksjoner

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

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Interaksjon med andre legemidler

Brivudin

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

Cytokrom P450 2C9 substrater

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

Kumarinderiverte antikoagulantia

Endrede koagulasjonsparametre og/eller blødningstendenser er rapportert hos pasienter som behandles med kapecitabin samtidig med kumarinderiverte antikoagulantia som warfarin og fenprokumon. Disse bivirkningene opptrådte flere dager og opptil flere måneder etter oppstart av behandling med

kapecitabin, og i enkelte tilfeller innenfor en måned etter avsluttet behandling. Behandling med

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

Fenytoin

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

Folinsyre/folsyre

En studie med kombinasjonsbehandling med folinsyre og kapecitabin indikerte at folinsyre ikke har noen særlig innvirkning på farmakokinetikken til kapecitabin og dets metabolitter. Folinsyre har imidlertid effekt på farmakodynamikken til kapecitabin og dets toksisitet kan bli forsterket av folinsyre: Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin alene i intermitterende monoterapi er 3000 mg/m² per dag mens den er kun 2000 mg/m² per dag når kapecitabin kombineres med folinsyre (30 mg peroralt 2 ganger daglig). Den forsterkede toksisiteten kan være relevant når man bytter fra 5-FU/LV til et kapecitabin-regime. Dette kan også være relevant ved tilskudd av folsyre mot folatmangel, på grunn av likheten mellom folinsyre og folsyre.

Antacid

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

Allopurinol

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

Interferon alfa

Maksimum tolererte dose (MTD) for kapecitabin var 2000 mg/m² per dag ved kombinasjon med interferon alfa-2a (3 mill IE/m² per dag) sammenlignet med 3000 mg/m² per dag når kapecitabin ble brukt alene.

Stråleterapi

MTD for kapecitabin alene ved bruk av intermitterende behandlingsregime er 3000 mg/m² pr dag. Ved kombinasjon med stråleterapi for behandling av rektalkreft, er MTD for kapecitabin 2000 mg/m² pr dag, enten man benytter et kontinuerlig regime eller gir daglig fra mandag til fredag gjennom en 6 ukers behandling med stråleterapi.

Oksaliplatin

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

Bevacizumab

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

Interaksjon med mat

I alle kliniske studier ble pasientene instruert i å ta kapecitabin innen 30 minutter etter måltid. Siden tilgjengelige sikkerhet og effekt data er basert på administrering sammen med mat, er det anbefalt at

kapecitabin inntas i forbindelse med måltid. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder bør anbefales å unngå graviditet under behandling med kapecitabin. Dersom pasienten blir gravid under behandling med kapecitabin, må det gis informasjon om den potensielle faren fosteret utsettes for. Et effektivt prevensjonsmiddel bør brukes ved behandling og i 6 måneder etter den siste dosen med kapecitabin.

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen for kapecitabin er basert på data fra mer enn 3000 pasienter som er behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Sikkerhetsprofilen for kapecitabin som monoterapi for populasjoner innen metastatisk bryskreft, metastatisk kolorektalkreft og adjuvant kolonkreft er sammenlignbare. Se pkt. 5.1 for detaljer om viktige studier, inkludert studiedesign og viktige effektresultater.

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

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som utprøver betraktet som mulig, sannsynlig eller lite relatert til administrering av kapecitabin er listet opp i tabell 4 for kapecitabin som monoterapi og i tabell 5 for kapecitabin gitt i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved flere indikasjoner. Følgende inndelinger er brukt til å rangere bivirkningene etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Kapecitabin som monoterapi

Tabell 4 lister opp bivirkninger forbundet med bruk av kapecitabin som monoterapi basert på en samleanalyse av sikkerhetsdata fra tre viktige studier som inkluderer mer enn 1900 pasienter (studie M66001, SO14695 og SO14796). Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe i henhold til totalforekomst i samleanalysen.

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

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	-	Herpes infeksjon, nasofaryngitt, nedre luftveisinfeksjon	Sepsis,urinveis-infeksjon, cellulitt, tonsillitt, faryngitt, oral candidose, influensa, gastroenteritt, soppinfeksjon, infeksjon, tannbyll	-
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>	-	-	Lipom	-
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	-	Nøytropeni, anemi	Febril nøytropeni, pancytopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, leukopeni, hemolytisk anemi, økt INR/økt protrombintid	-
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	-	-	Hypersensitivitet	Angioødem (sjelden)
<i>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</i>	Anoreksi	Dehydrering, vekttap	Diabetes, hypokalemi, appetittforstyrrelse, malnutrisjon, hypertriglyceridemi	-
<i>Psykiatriske lidelser</i>	-	Søvnløshet, depresjon	Forvirring, panikkanfall, nedsatt stemningsleie, redusert libido	-

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	-	Hodepine, letargi, svimmelhet, parestesier, smaksforstyrrelser	Afasi, nedsatt hukommelse, ataksi, synkope, balanseforstyrrelser, forstyrrelser i sanseapparatet, perifer nevropati	Toksisk leukoencefalopati (svært sjelden)
<i>Øyesykdommer</i>	-	Økt tåreflod, konjunktivitt, irritasjon i øyet	Redusert synskarphet, dobbeltsyn	Stenose i tårekanalen (sjelden), korneal sykdom (sjelden), keratitt (sjelden), punktkeratitt (sjelden)
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	-	-	Vertigo, øresmerte	-
<i>Hjerte-sykdommer</i>	-	-	Ustabil angina, angina pectoris, myokard iskemi/infarkt, atrieflimmer, arytmier, takykardi, sinus takykardi, palpitasjoner	Ventrikkelflimmer (sjelden), QT-forlengelse (sjelden), torsades de pointes (sjelden), bradykardi (sjelden), vasospasmer (sjelden)
<i>Karsykdommer</i>	-	Tromboflebitt	Dyp venetrombose, hypertensjon, petekkier, hypotensjon, hettebølger, perifer kulde	-
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	-	Dyspné, epistakse, hoste, rhinoré	Lungeemboli, pneumotoraks, hemoptyse, astma, anstrengelsesdyspne	-
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	Diaré, oppkast, kvalme, stomatitt, abdominale smerter	Gastrointestinal blødning, forstoppelse, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, flatulens, munntørrehet	Intestinal obstruksjon, ascites, enteritt, gastritt, dysfagi, smerter i nedre abdomen, øsofagitt, ubehag i magen, gastroøsofageal reflukssykdom, kolitt, blod i avføringen	-

Organklasse-system	Svært vanlige <i>Alle grader</i>	Vanlige <i>Alle grader</i>	Mindre vanlige <i>Alvorlig og/eller livstruende (grad 3-4) eller vurdert som medisinsk relevant</i>	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>		Hyper-bilirubinemi, unormale leverfunksjonsprøver	Gulsott	Leversvikt (sjelden), kolestatisk hepatitt (sjelden)
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>	Palmar plantar erythrodysestesi syndrom**	Utslett, alopesi, erytematøst utslett, tørr hud, pruritus, hyperpigmentering av huden, makulært utslett, hudavskalling, dermatitt, pigmentendringer, neglesymptomer	Blemmer, sår i huden, utslett, urtikaria, fotosensitivitetsreaksjoner, palmar erytem, hovent ansikt, purpura, betennelsereaksjon i tidligere strålebehandlet område (volum)	Kutan lupus erythematosus (sjelden), alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (svært sjelden) (se pkt. 4.4)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	-	Smerter i ekstremitetene, rygg smerter, artralgi	Hovne ledd, beinsmerter, ansiktsmerter, stivhet i muskulaturen, svakhet i muskulaturen	-
<i>Sykdommer i nyre-og urinveier</i>	-	-	Hydronefroze, urininkontinens, hematuri, nokturni, økt kreatinin i blodet	-
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	-	-	Vaginal blødning	-
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet</i>	Fatigue (tretthet), asteni	Pyreksi, perifere ødemer, sykdomsfølelse, brystmerter	Ødemer, frysninger, influensalignende sykdom, stivhet, økt kroppstemperatur	-

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

Kapecitabin ved kombinasjonsterapi

Tabell 5 lister opp bivirkninger forbundet med kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer i flere indikasjoner basert på sikkerhetsdata fra over 3000 pasienter. Bivirkningene er plassert i passende frekvensgruppe (svært vanlig eller vanlig) i henhold til høyeste forekomst sett i en av de viktige kliniske studiene og ble kun tatt med når de ble sett **i tillegg til** de som er sett med kapecitabin som monoterapi eller plassert i **en høyere frekvensgruppe** sammenlignet med kapecitabin som monoterapi (se tabell 4). Sjeldne bivirkninger rapportert for kapecitabin kombinasjonsterapi er i samsvar med de bivirkninger som er rapportert for kapecitabin som monoterapi eller rapportert for monoterapi med kombinasjonslegemidlet (i litteratur og/eller respektive preparatomtaler).

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

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

Organklasser	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	-	Herpes zoster, urinveisinfeksjon, oral candidose, øvre luftveisinfeksjon, rinitt, influensa, ⁺ infeksjon oral herpes	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	⁺ Nøytropeni, ⁺ leukopeni ⁺ anemi, ⁺ nøytropen feber, trombocytopeni	Benmargssuppresjon, ⁺ febril nøytropeni	-
Forstyrrelser i immunsystemet	-	Hypersensitivitet	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalsemi, hyperglykemi	-
Psykiatriske lidelser	-	Søvnproblemer, angst	-
Nevrologiske sykdommer	Parestesi, dysestesi, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, dysgeusi, hodepine	Nevrotoksisitet, tremor, nevralgi, hypersensitivitetsreaksjon, hypoestesi	-
Øyesykdommer	Økt tåreutskillelse	Synsforstyrrelser, tørre øyne, øyesmerte, svekket syn, tåkesyn	-
Sykdommer i øre og labyrint	-	Tinnitus, hypoacusis	-
Hjertesykdommer	-	Atrieflimmer, hjerteiskemi/infarkt	-
Karsykdommer	Ødemer i nedre ekstremiteter, ⁺ emboli og trombose	Flushing, hypertensiv krise, hypotensjon, hetetokter, flebitt	-
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sår hals, farynx dysestesi	Hikke, faryngolaryngeal smerte, dysfoni	-

Organklassesytem	Svært vanlige Alle grader	Vanlige Alle grader	Sjeldne/ svært sjeldne (erfaring etter markedsføring)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse, dyspepsi	Øvre gastrointestinal blødning, munnsår, gastritt, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks sykdom, oral smerte, dysfagi, rektal blødning, smerte i nedre abdomen, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypoestesi, ubehag i abdomen	-
<i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>	-	Unormal leverfunksjon	-
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Alopesi, neglsykdom	Hyperhidrose, erytematøst utslett, urtikaria, nattesvette	-
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter	Smerte i kjeven, muskelspasmer, trismus, muskelsvakhet	--
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	-	Hematuri, proteinuri, redusert kreatinin clearance i nyre, dysuri	Akutt nyresvikt sekundært til dehydrering (sjelden)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Pyreksi, svakhet, ⁺ letargi, varmeintoleranse	Inflammasjon i slimhinner, smerter i lem, smerter, frostanfall, brystsmerter, influensa-liknende sykdom, ⁺ feber, infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet	-
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	-	Kontusjon	-

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hånd-fot syndrom (se pkt. 4.4)

For kapecitabindosen på 1250 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 53 % til 60 % av alle grader av HFS i studier med kapecitabin som monoterapi (består av studier i adjuvant terapi i kolonkreft, behandling av metastatisk kolorektalkreft og behandling av brystkreft) og det ble observert en frekvens på 63 % i kapecitabin/docetaxel armen ved behandling av metastatisk brystkreft. For kapecitabindosen på 1000 mg/m² gitt to ganger daglig på dag 1 til 14 hver 3. uke ble det observert en frekvens på 22 % til 30 % av alle grader av HFS ved kapecitabin kombinasjonsterapi.

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft) viste at HFS (alle grader) oppstod hos 2066 (43 %) pasienter etter en median tid på 239 [95 % KI 201, 288] dager etter behandlingsstart med kapecitabin. I alle studier sammenlagt hadde følgende kovariater en statistisk signifikant forbindelse med økt

risiko for å utvikle HFS: økende kapecitabin startdose (gram), avtagende kumulativ kapecitabin dose (0,1*kg), økende reativ doseintensitet i de første seks ukene, økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (for hvert tiårsintervall), hunnkjønn, og god ECOG funksjonsstatus ved studiestart (0 versus ≥ 1).

Diaré (se pkt. 4.4)

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

Resultatene av en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde følgende co-variater en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle diaré: økende kapecitabin startdose (gram), økende varighet av studiebehandling (uker), økende alder (10 års alderstillegg), og hunnkjønn. Følgende co-variater hadde en statistisk signifikant forbindelse med nedsatt risiko for å utvikle diaré: økende kumulativ kapecitabin dose (0,1*kg) og økende reativ doseintensitet i de første seks ukene.

Kardiotoksisitet (se pkt. 4.4)

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

Encefalopati

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

Eksponering for knuste eller delte kapecitabin-tabletter:

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

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

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

Resultatene fra en metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter som ble behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde økende alder (10 års alderstillegg) en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

Kjønn

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin viste at i alle studier sammenlagt hadde hunnkjønn en statistisk signifikant forbindelse med økt risiko for å utvikle HFS og diaré og nedsatt risiko for å utvikle nøytropeni.

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

En analyse av sikkerhetsdata fra pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi (kolorektalkreft) med nedsatt nyrefunksjon før behandling viste en økning i hyppigheten av behandlingsrelaterte bivirkninger grad 3 og 4 sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (36 % hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon (n = 268) versus 41 % hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (n = 257) og 54 % hos pasienter med moderat (n = 59) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon fikk hyppigere dosereduksjon (44 % versus 33 % og 32 % hos pasienter med ingen til lett nedsatt nyrefunksjon) og hadde flere tidlige seponeringer av behandling (21 % i de første to serier versus 5 % og 8 % hos pasienter med ingen eller lett nedsatt nyrefunksjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Cytostatikum (antimetabolitter), ATC-kode: L01B C06

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

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

Kolon og kolorektalkreft

Monoterapi med kapecitabin ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med stadium III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruk av kapecitabin for adjuvant behandling av pasienter med kolonkreft (X-ACT studien; M66001). I denne studien ble 1987 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av 1 ukes hvileperiode og gitt som 3 ukers sykluser i 24 uker) eller 5-FU og leukovorin (Mayoklinikk regimet: 20 mg/m² leukovorin iv etterfulgt av 425 mg/m² intravenøs bolus 5-FU på dag 1 til 5, hver dag i 28 dager, i 24 uker). Kapecitabin var minst likeverdig med iv 5-FU/LV målt som sykdomsfri overlevelse i per protokoll populasjonen (hazard ratio 0,92; 95 % KI 0,80-1,06). I hele den randomiserte populasjonen viste testene for differanse mellom kapecitabin og 5-FU/LV hazard ratios på 0,88 (95 % KI 0,77-1,01, p = 0,068) og 0,86 (95 % KI 0,74-1,01; p = 0,060) for henholdsvis sykdomsfri- og total overlevelse. Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet var 6,9 år. I en planlagt multivariat Cox analyse ble kapecitabin vist å være superior sammenlignet med bolus 5-FU/LV. Følgende faktorer var spesifisert på forhånd i den statistiske analyseplanen for inklusjonen i modellen: alder, tid fra operasjon til randomisering, kjønn, CEA (Carsinoembryonalt antigen) nivå ved baseline, lymfeknuter ved baseline og land. I hele den randomiserte populasjonen ble det vist at kapecitabin er superior sammenlignet med 5-FU/LV for

sykdomsfri overlevelse (hazard ratio 0,849; 95 % KI 0,739-0,976; $p = 0,0212$) og likedan for total overlevelse (hazard ratio 0,828; 95 % KI 0,705-0,971; $p = 0,0203$).

Kombinasjonsterapi ved adjuvant kolonkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert, klinisk fase 3 studie med pasienter med fase III (Dukes' C) kolonkreft støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (XELOX) for den adjuvante behandlingen av pasienter med kolonkreft (NO16968 studien). I denne studien ble 944 pasienter randomisert til 3-ukers sykluser i 24 uker med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode) i kombinasjon med oksaliplatin (130 mg/m² intravenøs infusjon over 2 timer på dag 1 hver tredje uke); 942 pasienter ble randomisert til bolus 5-FU og leukovorin. I den primære analysen for DFS i ITT-populasjonen, viste det seg at XELOX var signifikant superior til 5-FU/LV (HR = 0,80, 95 % KI = [0,69; 0,93]; $p = 0,0045$). Den treårige DFS-raten var 71 % for XELOX versus 67 % for 5-FU/LV. Analysen for det andre endepunktet av RFS støtter disse resultatene med en HR på 0,78 (95 % KI=[0,67; 0,92]; $p = 0,0024$) for XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX viste en trend overfor superior totaloverlevelse med en HR på 0,87 (95 % KI=[0,72; 1,05]; $p = 0,1486$) som overføres til 13 % reduksjon i risikoen for død. Raten på 5 år totaloverlevelse var 78 % for XELOX versus 74 % for 5-FU/LV. De effektive data er basert på median observasjonstid på 59 måneder for totaloverlevelse og 57 måneder for DFS. Raten som fikk seponert behandlingen på grunn av bivirkninger var høyere i XELOX kombinasjonsterapi-armen (21 %) sammenlignet med 5-FU/LV monoterapi-armen (9 %) i ITT-populasjonen.

Monoterapi med kapecitabin ved metastaserende kolorektalkreft

Data fra to identisk tilrettelagte, randomiserte, kontrollerte, kliniske multisenterstudier i fase III (SO14695; SO14796) støtter bruk av kapecitabin til førstelinjebehandling av metastatisk kolorektalkreft. I studiene ble 603 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 2 uker, etterfulgt av en ukes pause, og gitt som 3-ukers serier). 604 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU og leukovorin (Mayo regime: 20 mg/m² leukovorin intravenøst etterfulgt av en 5-FU bolus på 425 mg/m² intravenøst på dag 1 til 5, hver 28. dag). Responsratene i den randomiserte populasjonen var i hht. utprøvers vurdering 25,7 % (kapecitabin), versus 16,7 % (Mayo regime), $p < 0,0002$. Median tid til progresjon var 140 dager (kapecitabin) versus 144 dager (Mayo regime). Median overlevelse var 392 dager (kapecitabin) versus 391 dager (Mayo regime). Det er for tiden ingen data for kapecitabin som monoterapi ved kolorektalkreft sammenlignet med førstelinje kombinasjons behandling.

Kombinasjonsterapi ved førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie (NO16966) støtter bruken av kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin eller i kombinasjon med oksaliplatin og bevacizumab som førstelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft. Studien består av to deler: en innledende 2-armet del hvor 634 pasienter ble randomisert til to forskjellige behandlingsgrupper, inkludert XELOX eller FOLFOX-4, og en etterfølgende 2x2 faktoriell del hvor 1401 pasienter ble randomisert til fire forskjellige behandlingsgrupper, inkludert XELOX pluss placebo, FOLOX-4 pluss placebo, XELOX pluss bevacizumab, og FOLFOX-4 pluss bevacizumab. Se tabell 6 for behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

	Behandling	Startdose	Skjema
FOLFOX-4 eller FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 2. uke Leukovorin på dag 1 og 2, hver 2. uke 5-fluorouracil intravenøst bolus/infusion, hver på dag 1 og 2, hver 2. uke
	Leukovorin	200 mg/m ² intravenøst 2 timer	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intravenøst bolus, fulgt av 600 mg/ m ² intravenøst 22 timer	
	Placebo eller Beverizumab	5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før FOLFOX-4, hver 2. uke
XELOX eller XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² intravenøst 2 timer	Oxaliplatin på dag 1, hver 3 uke Kapecitabin oralt to ganger daglig i 2 uker (fulgt av 1 uke uten behandling)
	Kapecitabin	1000 mg/m ² oralt to ganger daglig	
	Placebo eller Beverizumab	7,5 mg/kg intravenøst 30-90 min	Dag 1, før XELOX, hver 3. uke
5-Fluorouracil: intravenøs bolus injeksjon umiddelbart etter Leukovorin			

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

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

PRIMÆRANALYSE			
XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP*:N = 967; ITT**:N = 1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*:N = 937; ITT**:N = 1017)	
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5 % KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
YTTERLIGERE 1 ÅRS OPPFØLGINGSTID			
Populasjon	Median tid til hendelse (dager)		HR (97,5 % KI)
Parameter: Progresjonsfri overlevelse			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Total overlevelse			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

I en randomisert, kontrollert fase III-studie (CAIRO) ble effekten av å bruke kapecitabin med en startdose på 1000 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan som førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft studert. 820 pasienter ble randomisert til enten sekvensiell behandling (n = 410) eller kombinasjonsbehandling (n = 410). Sekvensiell behandling besto av førstelinje kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i 14 dager), andrelinje irinotekan (350 mg/m² på dag 1), og tredje linje kombinasjon av kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) og oksaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinasjonsbehandling besto av førstelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) kombinert med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) og andrelinje kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager) pluss oksaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Alle behandlingssykler ble administrert med 3 ukers intervaller. Ved førstelinjebehandling var median progresjonsfri overlevelse i "intent-to-treat" populasjonen 5,8 måneder (95 % KI 5,1-6,2 måneder) for kapecitabin som monoterapi og 7,8 måneder (95 % KI 7,0 -8,3 måneder; p = 0,0002) for XELIRI. Dette ble imidlertid assosiert med økt forekomst av gastrointestinal toksisitet og nøytropeni under førstelinjebehandling med XELIRI (26 % og 11 % for henholdsvis XELIRI og førstelinje kapecitabin).

XELIRI har blitt sammenlignet med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserte studier hos pasienter med metastatisk kolorektalkreft. XELIRI-regimet inkluderte kapecitabin 1000 mg/m² to ganger daglig på dagene 1 til 14 i en treukers syklus kombinert med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den største studien (BICC-C) ble pasienter randomisert til å få enten åpen FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) eller XELIRI (n = 141), i tillegg til randomisert i dobbeltblindet behandling med celekoksib eller placebo. Median PFS var 7,6 måneder for FOLFIRI, 5,9 måneder for mIFL (p = 0,004, for sammenligning med FOLFIRI) og 5,8 måneder for XELIRI (p = 0,015). Median totaloverlevelse var 23,1 måneder for FOLFIRI, 17,6 måneder for mIFL (p = 0,09), og 18,9 måneder for XELIRI (p = 0,27). Pasienter behandlet med XELIRI opplevde stor gastrointestinal toksisitet sammenlignet med FOLFIRI (diaré 48 % og 14 % for henholdsvis XELIRI og FOLFIRI).

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

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

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

Data fra en randomisert klinisk studie (Souglakos et al. 2012), som sammenlignet FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab, viste ingen signifikante forskjeller i PFS eller totaloverlevelse mellom behandlingene. Pasientene ble randomisert til å få enten FOLFIRI pluss bevacizumab (Arm-A, $n = 167$) eller XELIRI pluss bevacizumab (Arm-B, $n = 166$). For Arm-B besto XELIRI-regimet av kapecitabin 1000 mg/m² to ganger daglig i 14 dager + irinotekan 250 mg/m² på dag 1. Median PFS var på 10,0 og 8,9 måneder, $p = 0,64$, totaloverlevelse 25,7 og 27,5 måneder, $p = 0,55$ og svarprosent 45,5 og 39,8 %, $p = 0,32$, for henholdsvis FOLFIRI-Bev og XELIRI-Bev. Pasienter behandlet med XELIRI + bevacizumab rapporterte om en signifikant høyere forekomst av diaré, febril nøytropeni og hånd-fot hudreaksjoner enn pasienter behandlet med FOLFIRI + bevacizumab, med signifikant økt forekomst av behandlingsforsinkelser, dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase II studie (AIO KRK 0604) støtter bruk av kapecitabin med en startdose på 800 mg/m² i 2 uker hver tredje uke i kombinasjon med irinotekan og bevacizumab ved førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft. 120 pasienter ble randomisert til et modifisert XELIRI-regime med kapecitabin (800 mg/m² to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). 127 pasienter ble randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode), oksaliplatin (130 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1 hver tredje uke), og bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minutters infusjon på dag 1 hver tredje uke). Etter en gjennomsnittlig varighet på oppfølging av studiepopulasjonen på 26,2 måneder, var behandlingsresponsen som vist under:

Tabell 8 Viktigste effekt-resultater fra AIO KRK-studien

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

Kombinasjonsterapi ved andrelinjebehandling av metastaserende kolorektalkreft

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

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

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

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

Fremskreden ventrikkeltkreft:

Data fra en klinisk multisenter, randomisert, kontrollert fase III studie hos pasienter med fremskreden ventrikkeltkreft støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling av fremskreden ventrikkeltkreft (ML17032). I denne studien ble 160 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1000 mg/m² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon hver tredje uke). Totalt 156 pasienter ble randomisert til 5-FU (800 mg/m² per dag, gitt som kontinuerlig infusjon på dag 1 og 5 hver tredje uke) og cisplatin (80 mg/m² som en 2 timers infusjon på dag 1, hver tredje uke). Kapecitabin i kombinasjon med cisplatin var non-inferior til 5-FU i kombinasjon med cisplatin målt som progresjonsfri overlevelse i per protokoll analysen (hazard ratio 0,81; 95 % KI 0,63-1,04). Medianen for progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 5,0 måneder (5-FU + cisplatin). "Hazard ratio" for overlevelse (total overlevelse) var like med "hazard ratio" for progresjonsfri overlevelse (hazard ratio 0,85; 95 % KI 0,64-1,13). Medianen for overlevelse var 10,5 måneder (kapecitabin + cisplatin) versus 9,3 måneder (5-FU + cisplatin).

Data fra en randomisert multisenter, fase III studie som sammenlignet kapecitabin med 5-FU og oksaliplatin, og med cisplatin hos pasienter med avansert ventrikkelkreft, støtter bruk av kapecitabin som førstelinje behandling ved avansert ventrikkelkreft (REAL-2). I denne studien ble 1002 pasienter randomisert i et 2x2 faktorielt design til en av de følgende 4 armene:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), cisplatin (60 mg/m² som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oksaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), og 5-FU (200 mg/m² daglig gitt som kontinuerlig infusjon via et sentralt venekateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² som en bolus på dag 1 hver 3. uke), oksaliplatin (130 mg/m² gitt som en to timers infusjon på dag 1 hver 3. uke), kapecitabin (625 mg/m² to ganger daglig kontinuerlig).

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

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

Kolon, kolorektal og fremskreden ventrikkelkreft: meta-analyse

En meta-analyse av seks kliniske studier (studiene SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) støtter bruk av kapecitabin i stedet for 5-FU ved mono- og kombinasjonsbehandling ved gastrointestinalkreft. Samleanalysen inkluderer 3097 pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 3074 pasienter behandlet med 5-FU regimer. Median total overlevelse var 703 dager (95 % KI: 671; 745) hos pasienter behandlet med kapecitabin-regimer og 683 dager (95 % KI: 646; 715) hos pasienter behandlet med 5-FU regimer. Hazard ratio for total overlevelse var 0,94 (95 % KI: 0,89; 1,00, p = 0,0489) som indikerer at regimer med kapecitabin er non-inferior med regimer som inneholder 5-FU.

Brystkreft

Kombinasjonsterapi med kapecitabin og docetaxel ved lokal avansert eller metastaserende brystkreft

Data fra en multisenter, randomisert, kontrollert fase III klinisk studie underbygger bruk av kapecitabin i kombinasjon med docetaxel ved behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter svikt av cytotoksisk kjemoterapi, inkludert et antracyklin. I denne studie ble 255 pasienter randomisert til behandling med kapecitabin (1250 mg/m² to ganger daglig i to uker fulgt av 1 uke hvileperiode og docetaxel 75 mg/m² gitt som 1 times intravenøs infusjon hver 3. uke). 256 pasienter ble randomisert til behandling med docetaxel som monoterapi (100 mg/m² gitt som 1 time intravenøs infusjon hver 3. uke). Overlevelse var høyere i kapecitabin + docetaxel gruppen (p = 0,0126). Median overlevelse var 442 dager (kapecitabin + docetaxel) vs. 352 dager (docetaxel alene). Total objektiv responsrate for alle randomiserte pasienter (utprøvers vurdering) var 41,6 % (kapecitabin+docetaxel) vs. 29,7 % (docetaxel som monoterapi); p = 0,0058. Tid til progresjon var lenger i kapecitabin + docetaxel kombinasjon gruppen (p<0,0001). Median tid til progresjon var 186 dager (kapecitabin+docetaxel) vs. 128 dager (docetaxel som monoterapi).

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

Data fra to multisenter, fase II kliniske studier underbygger bruk av kapecitabin som monoterapi ved behandling av pasienter hvor taksaner og en antracyklinholdig kjemoterapi har sviktet eller hvor fortsatt antracyklinbehandling ikke er indisert. I disse studier ble totalt 236 pasienter behandlet med kapecitabin (1250 mg/m² 2 ganger daglig i 2 uker fulgt av 1 uke hvileperiode). Total objektiv responsrate (utprøvers vurdering) var 20 % (første studie) og 25 % (andre studie). Median tid til progresjon var 93 og 98 dager. Median overlevelse var 384 og 373 dager.

Alle indikasjoner

En metaanalyse av 14 kliniske studier med data fra mer enn 4700 pasienter behandlet med kapecitabin som monoterapi eller kapecitabin i kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer ved ulike indikasjoner (kolon-, kolorektal-, ventrikkel- og brystkreft) viste at pasienter på kapecitabin som utviklet hånd-fot syndrom (HFS) hadde en lengre totaloverlevelse sammenlignet med pasienter som ikke utviklet HFS; median totaloverlevelse 1100 dager (95 % KI 1007; 1200) vs 691 dager (95 % KI 638; 754) med en hazard ratio på 0,61 (95 % KI 0,56; 0,66).

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapecitabin er undersøkt i doseområdet 502-3514 mg/m²/dag. De parametre som ble målt på dag 1 og 14 for kapecitabin, 5'-DFCR og 5'-DFUR var like. AUC for 5-FU var 30 %-35 % høyere på dag 14. Dosereduksjon av kapecitabin reduserer den systemiske tilgjengelighet av 5-FU mer enn dose-proporsjonalt. Dette fordi den aktive metabolitten har ikke-lineær kinetikk.

Absorpsjon

Kapecitabin absorberes raskt og fullstendig etter oral administrering og omdannes i stor utstrekning til metabolittene 5'-DFCR og 5'-DFUR. Administrering sammen med mat reduserer absorpsjonshastigheten av kapecitabin. Dette har kun mindre effekt på AUC for 5'-DFUR og AUC for etterfølgende metabolitt 5-FU. På dag 14 med kapecitabin, 1250 mg/m², administrert etter måltid, var maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}, µg/ml) for kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU og FBAL henholdsvis 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 og 5,46. Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}, timer) var henholdsvis 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 og 3,34. AUC_{0-∞} verdier (µg•time/ml) var 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 og 36,3.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

var 21,4 (rangert fra 3,9 til 59,9, n = 8), mens forholdet mellom friskt vev og plasma var 8,9 (rangert fra 3,0 til 25,8, n = 8). Tymidin fosforylase aktiviteten var 4 ganger høyere i primære kolorektal tumorer enn i tilstøtende normalt vev. I henhold til immunhistokjemiske studier synes tymidin fosforylase hovedsakelig å være lokalisert i stromale tumorceller.

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

Eliminasjon

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

Kombinasjonsbehandling

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

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Etter kapecitabin-behandling av 505 pasienter med kolorektalkreft, som fikk 1250 mg/m² to ganger daglig, ble det gjort en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Kjønn, tilstedeværelse eller fravær av levermetastaser ved behandlingsstart, "Karnofsky Performance Status", total bilirubin, serum albumin, ASAT og ALAT hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til 5'-DFUR, 5-FU og FBAL.

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

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt dosering, viste at daglig oral administrering av kapecitabin til cynomolgus aper og mus ga toksiske effekter som er typiske for fluorpyrimidiner, på det gastrointestinale, lymfoide og haemopoietiske systemet. Disse toksiske effektene var reversible. Hudtoksisitet, karakterisert ved degenerative/regressive forandringer, ble observert for kapecitabin. Kapecitabin viste ingen tegn på hepatisk eller CNS toksisitet. Kardiovaskulær toksisitet (f.eks. forlengelse av PR- og QT-intervallet) ble observert hos cynomolgusaper etter intravenøs administrering (100 mg/kg), men ikke etter gjentatt oral dosering (1379 mg/m² dag).

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

laktose, vannfri
krysskarmellosenatrium
hypromellose (3 mPa.s)
mikrokrySTALLinsk cellulose
magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

hypromellose
titandioksid
gult jernoksid
rødt jernoksid
talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C, oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC blisterpakning

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelse på 60 filmdrasjerte tabletter (6 blister á 10 tabletter).

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelse på 120 filmdrasjerte tabletter (12 blistere á 10 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Prosedyrer for sikker håndtering av cytostatika skal følges.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. februar 2001

Dato for siste fornyelse: 9. februar 2006

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDELEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR ELLER KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også vannfri laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C, oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/163/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xeloda 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg kapecitabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFF(ER)

Inneholder også vannfri laktose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C, oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/163/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

xeloda 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter
kapecitabin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter

kapecitabin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xeloda er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xeloda
3. Hvordan du bruker Xeloda
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xeloda
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xeloda er og hva det brukes mot

Xeloda tilhører en gruppe legemidler kalt cellegift, som stopper veksten av kreftceller. Xeloda inneholder kapecitabin, som selv ikke er en cellegift. Etter at stoffet er tatt opp i kroppen, omdannes det til et aktivt middel mot kreft (fortrinnsvis skjer omdannelsen i kreftvev).

Xeloda brukes til behandling av kreft i tykktarmen, endetarmen eller i magesekken, eller til behandling av brystkreft. I tillegg kan Xeloda brukes for å forebygge ny forekomst av kreft i tykktarmen når svulsten er fullstendig fjernet ved kirurgi.

Xeloda kan brukes enten alene eller sammen med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Xeloda

Bruk ikke Xeloda:

- dersom du er allergisk overfor kapecitabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Du må informere legen din dersom du vet at du er allergisk eller overreagerer på dette legemidlet.
- hvis du tidligere har hatt alvorlige reaksjoner på fluoropyrimidin behandling (en gruppe legemidler mot kreft, slik som fluorouracil).
- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har svært lave verdier av hvite blodlegemer eller blodplater i blodet (leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni).
- hvis du har alvorlige lever- eller nyreproblemer.
- hvis du vet at du ikke har noen aktivitet av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (total DPD-mangel).
- hvis du blir behandlet nå eller har blitt behandlet i løpet av de siste 4 ukene med brivudin som en del av behandling av herpes zoster (vannkopper eller helvetesild).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xeloda

- hvis du vet at du har delvis mangel i aktiviteten av enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har et familiemedlem som har delvis eller total mangel på enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)
- hvis du har lever- eller nyresykdommer
- hvis du har eller har hatt hjerteproblemer (f.eks. unormale hjerteslag eller smerte i bryst, kjeve og rygg forårsaket av fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodstrømmen til hjertet)
- hvis du har hjernesykdom (f.eks. kreft som har spredd seg til hjernen, eller nerveskade (nevropati))
- hvis du har kalsium ubalanse (sett i blodprøver)
- hvis du har diabetes
- hvis du ikke klarer å holde på mat eller drikke på grunn av alvorlig kvalme eller brekninger
- hvis du har diaré
- hvis du er eller blir dehydrert (uttørket)
- hvis du har ubalanse av ioner i blodet (elektrolyttforstyrrelse, sett i prøver)
- hvis du har hatt øyeproblemer, da det kan hende du trenger ekstra oppfølging
- hvis du har en alvorlig hudreaksjon

DPD-mangel

DPD-mangel er en genetisk tilstand som vanligvis ikke er forbundet med helseproblemer, med mindre du får visse legemidler. Hvis du har DPD-mangel og tar Xeloda, har du økt risiko for alvorlige bivirkninger (listet opp i avsnitt 4, Mulige bivirkninger). Det er anbefalt at du testes for DPD-mangel før oppstart av behandlingen. Hvis du ikke har aktivitet av enzymet skal du ikke ta Xeloda. Hvis du har redusert enzymaktivitet (delvis mangel), kan legen skrive ut en lavere dose. Alvorlige og livstruende bivirkninger kan fortsatt oppstå selv om testresultatene dine for DPD-mangel var negative.

Barn og ungdom

Xeloda skal ikke brukes til barn og ungdom. Ikke gi Xeloda til barn og ungdom.

Andre legemidler og Xeloda

Før du starter behandlingen, snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er svært viktig fordi samtidig inntak av flere legemidler kan forsterke eller svekke virkningen av legemidlene.

Du må ikke bruke brivudin (et antiviralt legemiddel til behandling av helvetesild eller vannkopper) samtidig som du behandles med kapecitabin (inkludert hvileperiode, perioder hvor du ikke tar kapecitabin tabletter).

Hvis du har tatt brivudin må du vente minst 4 uker etter avsluttet behandling med brivudin før du kan starte behandlingen med kapecitabin. Se også punkt «Bruk ikke Xeloda».

I tillegg, bør du være spesielt forsiktig dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler mot gikt (allopurinol)
- blodfortynnende legemidler (kumarin, warfarin)
- visse antivirale legemidler (sorivudin og brivudin)
- legemidler mot krampeanfallet eller skjelvinger (fenytoin)
- interferon alfa
- strålebehandling og visse legemidler brukt til å behandle kreft (folinsyre, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- legemidler brukt til å behandle folatmangel.

Inntak av Xeloda sammen med mat og drikke

Du bør ta Xeloda innen 30 minutter etter måltid.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke bruke Xeloda dersom du er gravid eller har mistanke om at du kan være det. Du må ikke amme under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med Xeloda.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 6 måneder etter siste dosen med Xeloda.

Dersom du er en mannlig pasient og din kvinnelige partner kan bli gravid, bør du bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling og i 3 måneder etter siste dosen med Xeloda.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel, kvalm eller trett etter å ha tatt Xeloda, er det mulig at legemidlet kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xeloda inneholder vannfri laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Xeloda inneholder natrium

Xeloda inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Xeloda

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Xeloda skal kun forskrives av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Legen din vil forskrive en dose og et behandlingsmønster som er tilpasset *deg*. Doseringen av Xeloda er basert på kroppsoverflaten din. Denne beregnes ut fra din høyde og vekt. Vanlig dosering for voksne er 1250 mg/m² kroppsoverflate to ganger daglig (morgen og kveld). To eksempler beskrives her: En person med kroppsvekt 64 kg og høyde 1,64 m har en kroppsoverflate på 1,7 m² og skal ta 4 tabletter á 500 mg og 1 tablett á 150 mg to ganger daglig. En person med kroppsvekt 80 kg og høyde 1,80 m har en kroppsoverflate på 2,00 m² og skal ta 5 tabletter á 500 mg to ganger daglig.

Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ta, når du skal ta den og hvor lenge du trenger å ta den.

Det er mulig legen din vil at du skal ta en kombinasjon av 150 mg og 500 mg tabletter ved hver dosering.

- Ta tablettene **morgen og kveld** slik legen har angitt.
- Ta tablettene innen **30 minutter etter avslutningen av et måltid** (frokost og middag) og **svelg de hele med vann. Ikke knus eller del tablettene. Snakk med helsepersonell dersom du ikke kan svelge hele Xeloda tabletter.**
- Det er viktig at du alltid følger legens anvisning.

Xeloda tabletter skal vanligvis tas i 14 dager, etterfulgt av en 7 dagers hvileperiode (da skal ingen tabletter tas). Denne perioden på 21 dager utgjør en behandlingssyklus.

Sammen med andre legemidler kan den vanlige dosen for voksne være mindre enn 1250 mg/m² av kroppsoverflaten, og du kan muligens behøve å ta tablettene over en annen tidsperiode (for eksempel hver dag uten hvileperiode).

Dersom du tar for mye av Xeloda

Hvis du tar for mye av Xeloda, kontakt legen din så raskt som mulig før du tar neste dose.

Du kan få følgende bivirkninger hvis du tar mye mer kapecitabin enn du burde: Sykdomsfølelse, diaré, betennelse eller sårdannelse i tarm eller munn, smerter eller blødning fra tarm eller mave, eller benmargssuppresjon (reduksjon i visse typer blodlegemer). Snakk med legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Dersom du har glemt å ta Xeloda

Ikke ta den glemte dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med vanlig dose og snakk med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Xeloda

Det er ingen bivirkninger som opptrer som følge av at behandling med kapecitabin opphører. Hvis du bruker kumarinantikoagulantia (f.eks. med innhold av warfarin), kan det hende at legen din justerer antikoagulantidosen når behandlingen med kapecitabin opphører.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

AVBRYT omgående behandlingen med Xeloda og kontakt legen din hvis noen av følgende symptomer inntreffer:

- **Diaré:** Hvis du har en økning på 4 eller flere avføringer daglig i forhold til din normale avføring, eller diaré om natten.
- **Brekninger:** Hvis du kaster opp mer enn en gang i løpet av en 24-timers periode.
- **Kvalme:** Hvis du mister appetitten, og matmengden du spiser hver dag er mye mindre enn vanlig.
- **Betennelse i munnslimhinnen:** Hvis du har smerter, rødhet, hevelse eller sår i munnen din og/eller svelget.
- **Hånd-og-fot hudreaksjon:** Hvis du har smerter, hevelse, rødhet eller prikking i hender og/eller føtter.
- **Feber:** Hvis du har en temperatur på 38 °C eller høyere.
- **Infeksjon:** Hvis du opplever tegn på infeksjon forårsaket av bakterier eller virus, eller andre organismer.
- **Brystsmerter:** Hvis du opplever smerter midt i brystet, særlig hvis det oppstår ved anstrengelse.
- **Stevens-Johnson syndrom:** Hvis du opplever smertefullt rødt eller lilla utslett som sprer seg, og blemmer og/eller andre sår begynner å vises på slimhinner (f.eks munn og lepper), spesielt hvis du tidligere har hatt lysfølsomhet, infeksjoner i luftveiene (f.eks bronkitt) og/eller feber.
- **Angioødem:** Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av følgende symptomer - du kan trenge akutt medisinsk hjelp: hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge eller hals som gjør det vanskelig å svelge eller puste, kløe og utslett. Dette kan være tegn på angioødem.

Dersom disse bivirkningene oppdages tidlig, vil bedring vanligvis ses innen 2-3 dager etter at behandlingen er avbrutt. Dersom bivirkningene ikke går tilbake, må du omgående kontakte lege. Legen din kan gi deg anvisninger om å starte behandlingen på ny med en lavere dose.

Dersom alvorlig betennelse i munnslimhinnen (stomatitt, sår i munn og/eller svelg), slimhinnebetennelse, diaré, nøytropeni (lavt antall av en type blodceller, noe som er forbundet med økt risiko for infeksjoner) eller nevrotoksisitet (nevrologiske bivirkninger) oppstår i løpet av den første behandlingssyklusen, kan det skyldes DPD-mangel (se avsnitt 2: Advarsler og forsiktighetsregler).

Hånd og fot hudreaksjoner kan føre til tap av fingeravtrykk, noe som kan påvirke identifiseringen av din fingeravtrykkavbildning.

I tillegg til det over, når Xeloda brukes alene er de vanligste bivirkningene som kan inntreffe hos mer enn 1 av 10 personer:

- buksmerter
- utslett, tørr hud eller kløe i huden
- tretthet
- redusert appetitt (anoreksi)

Disse bivirkningene kan bli alvorlige, derfor er det viktig at du **alltid kontakter legen din omgående** hvis du begynner å merke symptomer på en bivirkning. Legen din vil kanskje gi deg anvisninger om å sette ned dosen og/eller midlertidig avbryte behandlingen med Xeloda. Dette vil være med på å redusere sannsynligheten for at bivirkningen fortsetter eller utvikler seg til å bli alvorlig.

Andre bivirkninger er:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) inkluderer:

- reduksjon i antallet hvite blodlegemer eller røde blodlegemer (sett i prøver)
- dehydrering, vekttap
- søvnløshet (insomnia), depresjon
- hodepine, søvnighet, svimmelhet, unormal følelse i huden (nummenhet eller prikkende følelse), smaksendringer
- øyeirritasjon, økt tåreflod, rødhet i øyet (konjunktivitt)
- betennelse i blodårene (tromboflebitt)
- kortpustethet, neseblødning, hoste, rennende nese
- forkjølelsessår eller andre herpes infeksjoner
- infeksjoner i lungene eller luftveiene (f.eks. lungebetennelse eller bronkitt)
- blødning fra tarmen, forstoppelse, smerter i øvre del av magen, fordøyelsesbesvær, overflødig luft, munntørhet
- hudutslett, håravfall (alopecia), rødhet i huden, tørr hud, kløe (pruritus), misfarging av huden, hudavskalling, betennelse i huden, neglforandringer
- smerter i leddene, eller i bena (ekstremiteter), bryst eller rygg
- feber, hevelse i bena, føle seg dårlig
- problemer med leverfunksjonen (sett ved blodprøver) og økt bilirubin i blodet (skilt ut via leveren)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) inkluderer:

- infeksjon i blod, urinveisinfeksjon, infeksjon i huden, infeksjoner i nese og svelg, soppinfeksjoner (inkludert de i munnen), influensa, mage-tarmkatarr (gastroenteritt), tannbyll
- klumper under huden (lipoma)
- nedgang i blodlegemer, inkludert blodplater, fortynning av blod (sett i prøver)
- allergi
- diabetes, redusert kalium i blod, underernæring, økt triglyserider i blod
- forvirringstilstand, panikkanfall, nedstemthet, redusert libido
- talevansker, svekket hukommelse, tap av bevegelseskoordinasjon, balanseforstyrrelse, besvimelse, nerveskader (nevropati) og sanseproblemer
- tåkesyn eller dobbeltsyn
- vertigo, øresmerter
- uregelmessig hjerterytme og hjertebank (arytmier), brystmerter og hjerteinfarkt
- blodpropp i de dype venene, høyt eller lavt blodtrykk, hetetokter, kalde lemmer (ekstremiteter), lilla flekker på huden
- blodpropp i venene i lungene (lungeemboli), kollapset lunge, hoste opp blod, astma, kortpustethet ved anstrengelse

- tarmforstoppelse, væskeansamling i buken, betennelse i tynntarmen eller tykktarmen, magen eller spiserøret, smerter i nedre del av magen, magesmerter, halsbrann (refluks av mat fra magesekk), blod i avføringen
- gulsott (gulfarging av hud og øyne)
- hudsår og blemmer, reaksjon i huden med sollys, røde håndflater, hevelse eller smerter i ansiktet
- hevelse eller stivhet i ledd, skjelettsmerter, muskelsvakhet eller stivhet
- væskeansamling i nyrene, økt hyppighet av vannlating om natten, inkontinens, blod i urinen, økning i blodkreatinin (tegn på nedsatt nyrefunksjon)
- uvanlig blødning fra skjeden
- hevelse (ødem), frysninger og stivhet

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer) inkluderer:

- innsnevring eller blokkering av tårekanalen (stenose i tårekanalen)
- leversvikt
- betennelse som fører til dårlig funksjon eller forstoppelse i gallesekresjon (kolestatisk hepatitt)
- spesifikke endringer i elektrokardiogram (QT-forlengelse)
- visse typer arytmi (inkludert ventrikkelflimmer, “torsades de pointes”, og bradykardi)
- øyebetennelse som medfører smerte i øyet og mulige synsproblemer
- betennelse i huden som medfører rødskjellerte flekker på grunn av en sykdom i immunsystemet
- hevelse hovedsakelig i ansikt, lepper, tunge eller hals, kløe og utslett (angioødem)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer) inkluderer:

- alvorlig hudreaksjon, slik som utslett, sårdannelse og blemmedannelse som kan omfatte sår i munn, nese, kjønnsorganer, hender, føtter og øyne (røde og hovne øyne)

Noen av disse bivirkningene er vanligere når kapecitabin brukes sammen med andre legemidler for behandling av kreft. Andre bivirkninger som er sett i denne sammenhengen er følgende:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) inkluderer:

- reduksjon av natrium, magnesium eller kalsium i blodet, økning i blodsukker
- nervesmerter
- ringing eller summing i ørene (tinnitus), tap av hørsel
- venebetennelse
- hikke, endring i stemmen
- smerte eller endret / unormal følelse i munnen, smerter i kjeven
- svetting, nattesvette
- muskelkramper
- vanskeligheter med vannlating, blod eller protein i urinen
- blåmerker eller reaksjon på injeksjonsstedet (forårsaket av legemidler gitt ved injeksjon på samme tid)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xeloda

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 30 °C, oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken eller blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xeloda

- Virkestoffet er kapecitabin.
 - Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 150 mg kapecitabin
 - Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver tablett inneholder 500 mg kapecitabin
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: vannfri laktose, krysskarmellosenatrium, hypromellose (3 mPa.s), mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Xeloda inneholder vannfri laktose og natrium»).
 - Tablettedrasjering: hypromellose, titandioksid, gult jernoksid, rødt jernoksid og talkum.

Hvordan Xeloda ser ut og innholdet i pakningen

Xeloda 150 mg filmdrasjerte tabletter:

Lys ferskenfarget filmdrasjert tablett med bikonveks, avlang form merket med “150” på den ene siden og “Xeloda” på den andre siden.

Hver pakke inneholder 60 filmdrasjerte tabletter (6 blisterbrett med 10 tabletter hver).

Xeloda 500 mg filmdrasjerte tabletter:

Ferskenfarget filmdrasjert tablett med bikonveks, avlang form merket med “500” på den ene siden og “Xeloda” på den andre siden.

Hver pakke inneholder 120 filmdrasjerte tabletter (12 blisterbrett med 10 tabletter hver).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Tilvirker

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for capecitabin har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data fra litteraturen som viser at nedsatt nyrefunksjon er forbundet med økte uracilnivåer i blodet som kan føre til en falsk diagnostisering av DPD-mangel og påfølgende underdosering av capecitabin, har PRAC konkludert med at produktinformasjonen for produkter som inneholder capecitabin, skal endres i henhold til dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for capecitabin mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder capecitabin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).