

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter.

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 15,6 mg vattenfri laktos.

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

Varje 500 mg filmdragerad tablett innehåller 52 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

De filmdragerade tabletterna är lätt persikofärgade tabletter med bikonvex, avlång form med '150' inpräntat på ena sidan och 'Xeloda' på den andra sidan.

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

De filmdragerade tabletterna är persikofärgade tabletter med bikonvex, avlång form med '500' inpräntat på ena sidan och 'Xeloda' på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xeloda är indicerat för behandling:

- av adjuvant behandling efter kirurgi av patienter med stadium III (Dukes stadium C) koloncancer (se avsnitt 5.1).
- av metastaserad kolorektalcancer (se avsnitt 5.1).
- som första linjens behandling av avancerad ventrikeltumor i kombination med en platinabaserad behandlingsregim (se avsnitt 5.1).
- i kombination med docetaxel (se avsnitt 5.1) för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytostatika. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyclinpreparat.

- som monoterapi för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på taxan- och antracyklinnehållande kemoterapi eller då fortsatt antracyklinbehandling inte är lämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Xeloda bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel. Det rekommenderas att samtliga patienter övervakas noggrant under den första behandlingscykeln. Behandlingen skall avbrytas vid progressiv sjukdom eller vid oacceptabla biverkningar. Beräkning av normal och reducerad Xelodados baserad på kroppsyta för en startdos av 1250 mg/m² respektive 1000 mg/m² anges i tabell 1 och 2.

Dosering

Rekommenderad dosering (se avsnitt 5.1):

Monoterapi

Koloncancer, kolorektalcancer och bröstcancer

Som monoterapi är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid adjuvant behandling av koloncancer, vid behandling av metastaserad kolorektalcancer eller vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer 1250 mg/m² givet två gånger dagligen (morgon och kväll; motsvarande en total dygnsdos av 2500 mg/m²) i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod. Adjuvant behandling av patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under totalt 6 månader.

Kombinationsbehandling

Koloncancer, kolorektalcancer och ventrikelcancer

Vid kombinationsbehandling bör den rekommenderade startdosen av kapecitabin minska till 800 - 1000 mg/m² när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, eller till 625 mg/m² två gånger dagligen när det administreras kontinuerligt (se avsnitt 5.1). Vid kombination med irinotekan är den rekommenderade startdosen 800 mg/m² när det administreras två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod kombinerat med irinotekan 200 mg/m² på dag 1. Tillägg av bevacizumab i en kombinationsbehandling har ingen effekt på startdosen av kapecitabin. För att upprätthålla en adekvat hydrering och antiemes ges premedicinering i enlighet med produktresumén för cisplatin, innan administrering av cisplatin till patienter som erhåller kapecitabin i kombination med cisplatin. Premedicinering med antiemetika i enlighet med produktresumén för oxaliplatin rekommenderas för patienter som får kapecitabin i kombination med oxaliplatin. Adjuvant behandling hos patienter med stadium III koloncancer rekommenderas under en period av 6 månader.

Bröstcancer

I kombination med docetaxel är den rekommenderade startdosen av kapecitabin vid behandling av metastaserad bröstcancer 1250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod, kombinerat med docetaxel i dosen 75 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka. Premedicinering med en oral kortikosteroid såsom dexametason bör påbörjas, i enlighet med produktresumén för docetaxel, innan administrering av docetaxel för patienter som erhåller kapecitabin i kombination med docetaxel.

Dosberäkningar av Xeloda

Tabell 1 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsytan för en startdos av kapecitabin på 1250 mg/m²

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

Tabell 2 Beräkningar för normal och reducerad dos baserat på kroppsytan för en startdos av kapecitabin på 1000 mg/m²

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

Dosjustering under behandling

Allmänt

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

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

| Toxicitet Grad* | Dosjusteringar inom en behandlingscykel | Dosjustering till nästa cykel/dos (% av startdosen) |
|-----------------------|--|---|
| • Grad 1 | Bibehåll dosnivån | Bibehåll dosnivån |
| • Grad 2 | | |
| - Vid första episoden | Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1 | 100% |
| - Vid andra episoden | | 75% |
| - Vid tredje episoden | | 50% |
| - Vid fjärde episoden | Avsluta behandlingen permanent | Inte tillämbart |
| • Grad 3 | | |
| - Vid första episoden | Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1 | 75% |
| - Vid andra episoden | | 50% |
| - Vid tredje episoden | Avsluta behandlingen permanent | Inte tillämbart |
| • Grad 4 | | |
| - Vid första episoden | Avsluta behandlingen permanent <i>eller</i> om läkaren bedömer fortsättning vara det bästa för patienten, avbryt behandlingen tills biverkningarna avtar till grad 0-1 | 50% |
| - Vid andra episoden | Avsluta behandlingen permanent | Inte tillämbart |

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

Hematologiska biverkningar

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

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

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

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

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

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

Detta råd gäller samtliga indikationer och för alla särskilda patientgrupper.

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

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

Dosjusteringar för särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Kapecitabin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min [Cockcroft and Gault] före behandlingen). Incidensen av biverkningar av grad 3 och 4 hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min före behandling) är högre än i totalpopulationen. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling, rekommenderas en dosreduktion till 75% för en startdos av 1250 mg/m². För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion före behandling krävs ingen dosreduktion för en startdos av 1000 mg/m². För patienter med lätt njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance 51-80 ml/min före behandling) rekommenderas ingen justering av startdosen. Noggrann övervakning samt ett omedelbart avbrytande av behandlingen rekommenderas om patienten utvecklar biverkningar av grad 2, 3 eller 4 under behandling och under efterföljande dosjusteringar enligt tabell 3 ovan. Om beräknat kreatininclearance sjunker till en nivå lägre än 30 ml/min under behandling ska Xeloda sättas ut. Dessa rekommendationer på dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion gäller både vid monoterapi och kombinationsbehandling (se också avsnitt "Äldre" nedan).

Äldre

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

När kapecitabin användes i kombination med andra läkemedel upplevde äldre patienter (≥ 65 år) fler biverkningar av grad 3 och grad 4, inklusive biverkningar som ledde till att behandlingen avbröts, jämfört med yngre patienter. Noggrann övervakning av ≥ 60 år gamla patienter rekommenderas.

- *I kombination med docetaxel:* en ökad incidens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar observerades hos patienter som var 60 år eller äldre (se avsnitt 5.1). För patienter som är 60 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 75% (950 mg/m² två gånger dagligen). Om inga biverkningar observeras hos ≥ 60 år gamla patienter, som behandlas med en reducerad startdos av kapecitabin i kombination med docetaxel, kan kapecitabin dosen försiktigt ökas till 1250 mg/m² två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av kapecitabin i den pediatrika populationen för indikationerna koloncancer, kolorektal cancer, ventrikeltcancer och bröstcancer.

Administreringsätt

Xeloda tabletter skall sväljas hela med vatten inom 30 minuter efter avslutad måltid.

Xeloda tabletter ska inte krossas eller delas.

4.3 Kontraindikationer

- Anamnes på allvarliga eller oväntade reaktioner mot fluoropyrimidinbehandling,
- Överkänslighet mot kapecitabin, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller fluorouracil,
- Känd total brist på dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) (se avsnitt 4.4),
- Vid graviditet och amning,
- Hos patienter med allvarlig leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni,
- Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion,
- Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min),
- Nyligen genomförd eller samtidig behandling med brivudin (se avsnitt 4.4 och 4.5 om läkemedelsinteraktioner),
- Om det finns kontraindikationer mot något av läkemedlen i kombinationsbehandlingen ska det läkemedlet inte användas.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande biverkningar

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

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

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

Hand-fot syndromet (också känt som hand-fot hudreaktion eller palmar-plantar erytrodyseseesi eller av kemoterapi inducerat akralt erytem). Grad 1 av hand-fot syndromet definieras som domningar, dyseseesi/parestesier, stickningar, smärtfri svullnad eller erytem i händer och/eller fötter och/eller obehag som inte påverkar patientens normala aktiviteter.

Grad 2 av hand-fot syndromet innebär smärtsamt erytem och svullnad i händer och/eller fötter och/eller obehag som påverkar patientens dagliga aktiviteter.

Grad 3 av hand-fot syndromet innebär vätskande hudfjällning, ulceration, brännande och svår smärta i händer och/eller fötter och/eller allvarligt obehag som leder till att patienten inte kan arbeta eller utföra sina dagliga aktiviteter. Kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (grad 2 eller högre) kan eventuellt leda till förlust av fingeravtryck vilket kan påverka identifieringen av patienten. Om grad 2 eller 3 av hand-fot syndromet uppstår skall kapecitabin-administreringen avbrytas tills denna biverkan upphör eller avklingar i intensitet till grad 1. Vid grad 3 av hand-fot syndromet skall påföljande

kapecitabin-doser minskas. När kapecitabin och cisplatin används i kombination rekommenderas inte användning av vitamin B6 (pyridoxin) för symtomatisk eller sekundär profylaktisk behandling av hand-fot syndromet, eftersom publicerade rapporter anger att det kan minska effekten av cisplatin. Det finns vissa belägg för att dexpanthenol är effektivt som profylax mot hand-fot syndrom hos patienter som behandlas med Xeloda.

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

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

Centrala och perifera nervsystemets sjukdomar. Försiktighet måste iaktas hos patienter med sjukdomar i det centrala eller perifera nervsystemet, t ex metastaser i hjärnan eller neuropati (se avsnitt 4.8).

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

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

Brivudin. Brivudin får inte administreras samtidigt med kapecitabin. Dödsfall har rapporterats till följd av denna läkemedelsinteraktion. Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter sista dosen med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.5). Vid händelse av oavsiktlig administrering av brivudin hos patienter som behandlas med kapecitabin ska effektiva åtgärder vidtas för att minska toxiciteten av kapecitabin. Omedelbar inläggning på sjukhus rekommenderas. Alla åtgärder ska vidtas för att förhindra systemiska infektioner och uttorkning.

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

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

Brist på dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD):

DPD-aktivitet är hastighetsbegränsande vid katabolismen av 5-fluorouracil (se avsnitt 5.2). Patienter med DPD-brist löper därför ökad risk för fluoropyrimidinrelaterad toxicitet, däribland till exempel stomatit, diarré, slemhinneinflammation, neutropeni och neurotoxicitet.

Toxicitet relaterad till DPD-brist uppkommer vanligen under den första behandlingscykeln eller efter dosökning.

Total DPD-brist

Total DPD-brist är sällsynt (0,01-0,5% av kaukasier). Patienter med total DPD-brist löper högre risk för livshotande eller fatala biverkningar och ska inte behandlas med Xeloda (se avsnitt 4.3).

Partiell DPD-brist

Partiell DPD-brist uppskattas påverka 3-9% av den kaukasiska populationen. Patienter med partiell DPD-brist löper ökad risk för svåra och potentiellt livshotande biverkningar. En lägre startdos bör övervägas för att begränsa dessa biverkningar. DPD-brist bör betraktas som en parameter som ska tas i beaktande i samband med andra rutinåtgärder vid dosreduktion. Initial dosreduktion kan påverka effekten av behandlingen. Vid avsaknad av allvarliga biverkningar kan efterföljande doser ökas under noggrann övervakning.

Test för DPD-brist

Det rekommenderas att testa fenotyp och/eller genotyp innan behandling med Xeloda inleds trots osäkerheter beträffande optimala testmetoder före behandlingen. Tillämpliga kliniska riktlinjer ska tas i beaktande.

Genotypisk karaktärisering av DPD-brist

Test för sällsynta mutationer av DPYD-genen innan behandling kan identifiera patienter med DPD-brist.

De fyra DPYD-varianterna c.1905+1G>A [också känd som DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3 kan orsaka total avsaknad eller minskning av enzymaktivitet hos DPD. Andra sällsynta varianter kan också förknippas med en ökad risk för svåra eller livshotande biverkningar.

Vissa homozygota och vissa sammansättningar heterozygota mutationer i DPYD-genens lokus (t ex kombinationer av de fyra varianterna med minst en allel av c.1905+1G>A eller c.1679T>G) är kända för att orsaka total eller nästan total avsaknad av enzymaktivitet hos DPD.

Patienter med vissa heterozygotiska DPYD-varianter (inklusive varianter av c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) har en förhöjd risk för svår toxicitet när de behandlas med fluoropyrimidiner.

Frekvensen av den heterozygotiska genotypen c.1905+1G>A i DPYD-genen hos kaukasiska patienter är cirka 1%, 1,1% för c.2846A>T, 2,6-6,3% för c.1236G>A/HapB3-varianter och 0,07 till 0,1% för c.1679T>G.

Information om frekvens för de fyra DPYD-varianterna hos andra populationer än kaukasier är begränsad. För närvarande betraktas de fyra DPYD-varianterna (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T och c.1236G>A/HapB3) som praktiskt taget frånvarande hos populationer av afrikanskt (-amerikanskt) eller asiatiskt ursprung.

Fenotypisk karaktärisering av DPD-brist

För fenotypisk karaktärisering av DPD-brist rekommenderas att innan behandling mäta blodvärdet av det endogena DPD-substratet uracil (U) i plasma.

Förhöjda koncentrationer av uracil innan behandling förknippas med en ökad risk för toxicitet. Trots osäkerhet om tröskelvärdet för uracil som definierar total eller partiell DPD-brist bör ett blodvärde av uracil på ≥ 16 ng/ml och < 150 ng/ml betraktas som tecken på partiell DPD-brist och förknippas med en ökad risk för fluoropyrimidin-toxicitet. Ett blodvärde av uracil på ≥ 150 ng/ml bör betraktas som tecken på total DPD-brist och förknippas med en risk för livshotande eller fatal fluoropyrimidin-toxicitet.

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

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

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

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

Xeloda tabletter ska inte krossas eller delas. Om patient eller vårdgivare exponeras för antingen krossade eller delade tabletter kan biverkningar förekomma (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Interaktioner med andra läkemedel

Brivudin: En kliniskt signifikant interaktion mellan brivudin och fluoropyrimidiner (t.ex. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) har beskrivits, i vilken brivudin hämmar dihydropyrimidin dehydrogenas. Denna interaktion, som leder till ökad fluoropyrimidin-toxicitet, är potentiellt dödlig. Därför får inte brivudin administreras samtidigt med kapecitabin (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det måste vara ett uppehåll på minst 4 veckor mellan sista behandling med brivudin och behandlingsstart med kapecitabin. Behandling med brivudin kan starta 24 timmar efter den sista dosen med kapecitabin.

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

Antikoagulantia av kumarintyp: Förändrade koagulationsparametrar och/eller blödning har rapporterats hos patienter som tar kapecitabin samtidigt med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat såsom warfarin och fenprokumon. Dessa händelser inträffade inom flera dagar till månader efter behandlingsstart med kapecitabin och i några få fall upp till en månad efter avslutad behandling med kapecitabin. I en klinisk farmakokinetisk interaktionsstudie ökade kapecitabin, efter en dos på 20 mg warfarin, AUC av S-warfarin med 57% med en ökning av INR-värdet på 91%. Eftersom metabolismen av R-warfarin inte påverkades, indikerar dessa resultat att kapecitabin

nedreglerar isoenzym 2C9, men har ingen effekt på isoenzym 1A2 och 3A4. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia som innehåller kumarinderivat och kapecitabin skall kontrolleras kontinuerligt avseende förändringar i koagulationsparametrar (PT eller INR) och antikoagulantia-dosen justerad därefter.

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

Folinsyra/folsyra: En kombinationsstudie med kapecitabin och folinsyra indikerade att folinsyra inte hade någon avgörande effekt på farmakokinetiken för kapecitabin eller dess metaboliter. Folinsyra har emellertid en effekt på farmakodynamiken för kapecitabin och kapecitabins toxicitet kan förstärkas av folinsyra: den maximalt tolererbara dosen (MTD) av kapecitabin ensamt vid intermittent dosering är 3000 mg/m² dagligen medan den däremot bara är 2000 mg/m² dagligen då kapecitabin kombineras med folinsyra (30 mg peroralt 2 gånger dagligen). Den ökade toxiciteten kan vara relevant vid byte från 5-FU/leukovorin till en behandlingsregim med kapecitabin. Detta kan också vara relevant med tillskott av folsyra vid folatbrist på grund av likheterna mellan folinsyra och folsyra.

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

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

Interferon alfa: MTD för kapecitabin var 2000 mg/m² dagligen i kombination med interferon alfa-2a (3 miljoner IE/m² dagligen) jämfört med 3000 mg/m² dagligen när kapecitabin användes ensamt.

Strålning: MTD för kapecitabin i monoterapi med intermittent behandling är 3000 mg/m² per dag, medan MTD för kapecitabin i kombination med strålning vid rektalcancer, antingen med ett kontinuerligt doseringsschema eller en daglig dosering måndag till fredag under 6-veckors strålningsbehandling, är 2000 mg/m² per dag.

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

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

Födoämnesinteraktion

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

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

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De vanligaste rapporterade och/eller kliniskt relevanta behandlingsrelaterade biverkningarna var gastrointestinala störningar (framförallt diarré, illamående, kräkningar, buksmärta, stomatit), handfotsyndromet (palmar-plantar erytrodysestesi), trötthet, asteni, anorexi, kardiotoxicitet, ökad njurdysfunktion hos patienter med redan nedsatt njurfunktion och trombos/embolism.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

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

Kapecitabin i monoterapi

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

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

| Organsystem | Mycket vanlig <i>Alla grader</i> | Vanlig <i>Alla grader</i> | Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen) |
|---|--|---|---|--|
| <i>Infektioner och infestationer</i> | - | Herpesvirus infektion, Nasofaryngit, Nedre luftvägsinfektion | Sepsis, Urinvägsinfektion, Cellulit, Tonsillit, Faryngit, Oral candidiasis, Influensa, Gastroenterit, Svampinfektion, Infektion, Tandabscess | |
| <i>Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad</i> | - | - | Lipom | |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | - | Neutropeni, Anemi | Febril neutropeni, Pancytopeni, Granulocytopeni, Trombocytopeni, Leukopeni, Hemolytisk anemi, Förhöjt INR (internationellt normaliserat ratio)/förlängd protrombintid | |
| <i>Immunsystemet</i> | - | - | Överkänslighet | Angioödem (sällsynt) |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | Anorexi | Dehydrering, Viktnedgång | Diabetes, Hypokalemi, Störd aptit, Malnutrition, Hypertriglyceridemi | |
| <i>Psykiska störningar</i> | - | Sömlöshet, Depression | Förvirringstillstånd, Panikattack, Sänkt stämningsläge, Minskad libido | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | - | Huvudvärk, Letargi, Yrsel, Paraesthesi, Dysgeusi (smakrubbning) | Afasi, Försämrat minne, Ataxi, Synkopé, Balansrubbning, Känslrubbning, Perifer neuropati | Toxisk leukoencefalopati (mycket sällsynt) |

| Organsystem | Mycket vanlig <i>Alla grader</i> | Vanlig <i>Alla grader</i> | Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen) |
|--|---|--|--|---|
| <i>Ögon</i> | - | Ökat tårflöde, Konjunktivit, Ögonirritation | Försämrad synskärpa, Diplopi | Lacrimalis ductus stenosis (förträngning av tårkanalen) (sällsynt), Korneal påverkan (sällsynt), Keratit (sällsynt), Punktuell keratit (sällsynt) |
| <i>Öron och balansorgan</i> | - | - | Vertigo, Öronvärk | |
| <i>Hjärtat</i> | - | - | Instabil angina, Angina pectoris, Myokardischemi/ infarkt, Förmaksflimmer, Arytmi, Takykardi, Sinus-takykardi, Hjärtklappning | Ventrikelflimmer (sällsynt), QT-förlängning (sällsynt), Torsade de pointes (sällsynt), Bradykardi (sällsynt), Vasospasm (sällsynt) |
| <i>Blodkärl</i> | - | Tromboflebit | Djup ventrombos, Hypertoni, Petekier, Hypotoni, Blodvallning, Perifer köldkänsla | |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | - | Dyspné, Epistaxis, Hosta, Rinorré | Lungemboli, Pneumotorax, Hemoptys, Astma, Ansträngningsutlöst dyspné | |
| <i>Magtarmkanalen</i> | Diarré, Kräkningar, Illamående, Stomatit, Buksmärta | Gastrointestinal blödning, Förstoppning, Smärta i övre delen av buken, Dyspepsi, Flatulens, Muntorrhet | Tarmobstruktion, Ascites, Enterit, Gastrit, Dysfagi, Smärta i nedre delen av buken, Esofagit, Bukbesvär, Gastroesofageal refluxsjukdom, Kolit, Blod i avföringen | |
| <i>Lever och gallvägar</i> | - | Hyperbilirubinemi, Avvikande leverfunktionsvärden | Gulsot | Leversvikt (sällsynt), Kolestatisk hepatit (sällsynt) |

| Organsystem | Mycket vanlig <i>Alla grader</i> | Vanlig <i>Alla grader</i> | Mindre vanlig <i>Allvarlig och/eller livshotande (grad 3-4) eller bedömd medicinskt relevant</i> | Sällsynt/ Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknadsintroduktionen) |
|--|--|---|---|---|
| <i>Hud och subkutana vävnader</i> | Hand-fot-syndromet (palmar-plantar erythrodysestesi)** | Hudutslag, Alopeci, Erytem, Torr hud, Klåda, Hyperpigmentering, Makulösa utslag, Hudfjällning, Dermatit, Rubbning i pigmenteringen, Nagelförändringar | Blåsor, Hudulceration, Hudutslag, Urtikaria, Fotosensitivitetsreaktioner, Palmarerytem, Svullet ansikte, Purpura, Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome) | Kutan lupus erythematosus (sällsynt), Svåra hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt) (se avsnitt 4.4) |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i> | - | Smärta i extremiteter, Ryggvärk, Artralgi | Ledsvullnad, Skelettsmärta, Ansiktssmärta, Muskuloskeletal stelhet, Muskelsvaghet | |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | - | - | Hydronefros, Urininkontinens, Hematuri, Nokturi, Förhöjt blodkreatinin | |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | - | - | Vaginal blödning | |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | Trötthet, Asteni | Feber, Perifera ödem, Sjukdomskänsla, Bröstmärta | Ödem, Frossbrytningar, Influensaliknande sjukdom, Stelhet, Förhöjd kroppstemperatur | |

** Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktionen kan kvarstående eller allvarligt hand-fot syndrom (palmar-plantar erythrodysestesi) eventuellt leda till förlust av fingeravtryck (se avsnitt 4.4).

Kapecitabin i kombinationsbehandling

Tabell 5 listar biverkningar som förknippades med användning av kapecitabin givet i kombination med olika kemoterapeutiska behandlingar vid ett flertal indikationer baserat på säkerhetsdata från över 3000 patienter. Biverkningarna har adderats till lämplig frekvensgrupp (mycket vanlig eller vanlig) enligt den högsta incidensen som setts i någon av de större kliniska prövningarna och adderades endast då de observerats **i tillägg till** de biverkningar som observerats för kapecitabin monoterapi eller som observerats med **en högre frekvens** jämfört med kapecitabin monoterapi (se tabell 4). Mindre vanliga biverkningar som rapporterats för kapecitabin med kombinationsbehandling överensstämmer med de biverkningar som rapporterats för kapecitabin i monoterapi eller som rapporterats för kombinationsläkemedlet i monoterapi (i litteratur och/eller respektive produktresumé).

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

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

| Organsystem | Mycket vanlig <i>Alla grader</i> | Vanlig <i>Alla grader</i> | Sällsynt / Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads- introduktionen) |
|--|---|--|--|
| <i>Infektioner och infestationer</i> | - | Herpes zoster, urinvägsinfektion, oral candidiasis, övre luftvägsinfektion, rinit, influensa, ⁺ infektion, oral herpes | |
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | ⁺ Neutropeni, ⁺ leukopeni, ⁺ anemi, ⁺ neutropen feber, trombocytopeni | Benmärgsdepression, ⁺ febril neutropeni | |
| <i>Immunsystemet</i> | - | Överkänslighet | |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | Minskad aptit | Hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperglykemi | |
| <i>Psykiska störningar</i> | - | Sömnrubbing, ångest | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | Parestesi, dysestesi, perifer neuropati, perifer känselneuropati, dysgeusi, huvudvärk | Neurotoxicitet, tremor, neuralgi, överkänslighetsreaktioner, hypestesi | |
| <i>Ögon</i> | Ökad mängd tårvätska | Synstörning, torra ögon, smärta i ögonen, försämrad syn, dimsyn | |
| <i>Öron och balansorgan</i> | - | Tinnitus, hörselnedsättning | |
| <i>Hjärtat</i> | - | Förmaksflimmer, myokardischemi/infarkt | |
| <i>Blodkärll</i> | Ödem i nedre extremiteter, hypertoni, ⁺ embolism och trombos | Rodnad, hypotoni, hypertensiv kris, blodvallningar, flebit | |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | Halsont, farynx-dysestesi | Hicka, faryngolaryngeal smärta, dysfoni | |
| <i>Magtarmkanalen</i> | Förstoppning, dyspepsi | Övre gastrointestinal blödning, munsår, gastrit, utspänd buk, gastroesofageal refluxsjukdom, oral smärta, dysfagi, rektal blödning, smärta i nedre delen av buken, oral dysestesi, oral parestesi, oral hypestesi, bukbesvär | |
| <i>Lever och gallvägar</i> | - | Onormal leverfunktion | |

| Organsystem | Mycket vanlig <i>Alla grader</i> | Vanlig <i>Alla grader</i> | Sällsynt / Mycket sällsynt (Erfarenheter efter marknads- introduktionen) |
|---|--|---|---|
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | Alopeeci, nagelpåverkan | Hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, nattliga svettningar | |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | Myalgi, artralgi, smärta i extremiteter | Smärta i käkarna, muskelkramper, trismus, muskelsvaghet | |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | | Hematuri, proteinuri, sänkt kreatinin-clearance, dysuri | Akut njursvikt till följd av dehydrering (sällsynt) |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället</i> | Pyrexi, svaghet, ⁺ letargi, temperaturintolerans | Slemhinneinflammation, smärta i extremiteter, värk, frossbrytningar, bröstsmärta, influensaliknande sjukdom, ⁺ feber, infusionsrelaterad reaktion, reaktion vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, smärta vid injektionsstället | |
| <i>Skador och förgiftningar och behandlingskomp likationer</i> | - | Kontusion | |

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hand-fot syndromet (se avsnitt 4.4)

Vid en kapecitabindos på 1250 mg/m² två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 53% till 60% av HFS av alla grader i studier med kapecitabin i monoterapi (inkluderande studier vid adjuvant terapi vid koloncancer, behandling av metastaserad kolorektalcancer och behandling av bröstcancer) och en frekvens på 63% sågs för gruppen behandlad med kapecitabin/docetaxel vid behandling av metastaserad bröstcancer. Vid en kapecitabindos på 1000 mg/m² två gånger dagligen dag 1 till 14 var tredje vecka sågs en frekvens på 22% till 30% av HFS av alla grader med kapecitabin i kombinationsterapi.

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

Diarré (se avsnitt 4.4)

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

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

Kardiotoxicitet (se avsnitt 4.4)

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

Encefalopati

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

Exponering för krossade eller delade kapecitabintabletter:

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.2)

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

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

Kön

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

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2)

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Koloncancer och kolorektalcancer

Adjuvant monoterapi med kapecitabin vid koloncancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning på patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (XACT-studien; M66001). I denna studie randomiserades 1987 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m² två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod, i 3-veckorscykler under 24 veckor) eller till 5-FU och leukovorin (Mayo Clinic-regim: 20 mg/m² leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m² 5-FU som intravenös bolusdos, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar och under 24 veckor). Kapecitabin var åtminstone lika effektivt som intravenöst 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad i per protokoll-populationen (hazard ratio 0,92; 95% konfidensintervall 0,80 - 1,06). I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visade en analys av kapecitabin jämfört med 5-FU/LV avseende skillnad i sjukdomsfri och total överlevnad hazard ratios på 0,88 (95% konfidensintervall 0,77 - 1,01; p = 0,068) respektive 0,86 (95% konfidensintervall 0,74 - 1,01; p = 0,060). Mediantiden för uppföljning vid tidpunkt för analys var 6,9 år. I en förplanerad multivariat Cox analys visades överlägsenhet för kapecitabin jämfört med bolus 5-FU/LV. Följande faktorer var förspecifierade i den statistiska analysplanen för inklusion i modellen: ålder, tid från kirurgi till randomisering, kön, nivåer av carcinoembryonalt antigen (CEA) före behandling, lymfkörtlar före behandling och land. I populationen som omfattade alla randomiserade patienter visades att kapecitabin var överlägsen 5-FU/LV avseende sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 0,849; 95% konfidensintervall 0,739 - 0,976; p = 0,0212), så väl som för överlevnad (hazard ratio 0,828; 95% konfidensintervall 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Adjuvant kombinationsbehandling vid koloncancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas 3 klinisk prövning hos patienter med stadium III (Dukes C) koloncancer stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin (XELOX) vid adjuvant behandling av patienter med koloncancer (studie NO16968). I denna studie randomiserades 944 patienter till 3-veckors cykler under 24 veckor med kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen under 2 veckor följt av en veckas viloperiod) i kombination med oxaliplatin (130 mg/m² intravenös infusion under 2 timmar på dag 1 var tredje vecka); 942 patienter randomiserades till bolus 5-FU och leukovorin. Den primära analysen avseende sjukdomsfri överlevnad hos "intent-to-treat" populationen visade att XELOX var signifikant överlägset 5-FU/LV (HR=0,80, 95% KI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Sjukdomsfri överlevnad efter 3 år var 71% för XELOX jämfört med 67% för 5-FU/LV. Analysen av den sekundära effektvariabeln återfallsfri överlevnad stödjer dessa resultat med ett HR på 0,78 (95% KI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) för XELOX jämfört med 5-FU/LV. XELOX visade en trend mot överlägsen överlevnad med ett HR på 0,87 (95% KI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) vilket innebär en 13% reduktion av risken för död. Den 5-åriga överlevnadsfrekvensen var 78% för XELOX jämfört med 74% för 5-FU/LV. Effektdata är baserat på en observationstid om 59 månader i median för överlevnad och 57 månader för sjukdomsfri överlevnad. Andelen som avbröt studien på grund av biverkningar var högre i gruppen som erhöll XELOX kombinationsbehandling (21%) jämfört med gruppen som fick 5-FU/LV monoterapi (9%) hos "intent-to-treat"-populationen.

Monoterapi med kapecitabin vid metastaserad kolorektalcancer

Data från två identiskt designade, multicenter, randomiserade, kontrollerade fas III kliniska prövningar (SO14695; SO14796) stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad kolorektalcancer. I dessa studier randomiserades 603 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod vilket gavs i 3-veckors cykler). 604 patienter randomiserades till behandling med 5-FU och leukovorin (Mayo regim: 20 mg/m² leukovorin intravenöst följt av 425 mg/m² intravenöst bolus 5-FU, dagarna 1 till 5, i perioder om 28 dagar). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 25,7% (kapecitabin) jämfört med 16,7% (Mayo regim); p<0,0002. Mediantiden till progression var 140 dagar (kapecitabin) jämfört med 144 dagar (Mayo regim). Medianöverlevnaden var 392 dagar (kapecitabin) jämfört med 391 dagar (Mayo regim). För närvarande finns inga jämförande data tillgängliga på kapecitabin i monoterapi vid kolorektalcancer jämfört med kombinationsregimer givet som första linjens behandling.

Kombinationsbehandling vid första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning (NO16966) stödjer användningen av kapecitabin i kombination med oxaliplatin eller i kombination med oxaliplatin och bevacizumab som första linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer. Studien bestod av två delar: en initial del med 2 grupper i vilka 634 patienter randomiserades till två olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX eller FOLFOX-4, samt en efterföljande 2x2 faktoriell del i vilken 1401 patienter randomiserades till fyra olika behandlingsgrupper, inkluderande XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab och FOLFOX-4 plus bevacizumab. Se tabell 6 för behandlingsregimer.

Tabell 6 Behandlingsregimer i studie NO16966 (mCRC)

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

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

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

| PRIMÄR ANALYS | | | |
|--|--|--|-------------------|
| | XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017) | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017) | |
| Population | Mediantid till händelse (dagar) | | HR (97,5% KI) |
| Parameter: Progressionsfri överlevnad | | | |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Parameter: Överlevnad | | | |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| YTTERLIGARE 1 ÅRS UPPFÖLJNING | | | |
| Population | Mediantid till händelse (dagar) | | HR (97,5% KI) |
| Parameter: Progressionsfri överlevnad | | | |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Parameter: Överlevnad | | | |
| EPP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

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

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

XELIRI har jämförts med 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) i tre randomiserade studier på patienter med metastaserad kolorektalcancer. XELIRI-regimerna inkluderade kapecitabin 1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar av en 3 veckors cykel kombinerad med irinotekan 250 mg/m² på dag 1. I den största studien (BICC-C studien) randomiserades patienterna till att i en öppen del av studien antingen få FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) eller XELIRI (n=141) och därefter randomiserades de till dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 7,6 månader för FOLFIRI, 5,9 månader för mIFL (p=0,004 för jämförelsen med FOLFIRI) och 5,8 månader för XELIRI (p=0,015). Medianöverlevnaden var 23,1 månader för FOLFIRI, 17,6 månader för mIFL (p=0,09) och 18,9 månader för XELIRI (p=0,27). Patienter som behandlades med XELIRI upplevde betydligt mer gastrointestinal toxicitet jämfört med FOLFIRI (diarré 48% för XELIRI och 14% för FOLFIRI).

I EORTC-studien randomiserades patienter att antingen få FOLFIRI (n=41) eller XELIRI (n=44) i en öppen del och därefter randomiserades de till antingen dubbelblind behandling med celecoxib eller placebo. Mediantiden för progressionsfri överlevnad och överlevnad var kortare för XELIRI jämfört med FOLFIRI (progressionsfri överlevnad 5,9 månader jämfört med 9,6 månader och överlevnad 14,8

månader jämfört med 19,9 månader), dessutom rapporterades en betydligt högre förekomst av diarré hos patienterna som fick XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

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

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

Data från en randomiserad klinisk studie (Souglakos et al, 2012) som jämförde FOLFIRI + bevacizumab med XELIRI + bevacizumab visade inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad gäller progressionsfri överlevnad eller överlevnad. Patienterna randomiserades att antingen få FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, $n=167$) eller XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, $n=166$). För Arm-B, använde XELIRI-regimen kapecitabin 1000 mg/m^2 två gånger dagligen i 14 dagar + irinotekan 250 mg/m^2 på dag 1. Mediantiden för progressionsfri överlevnad var för FOLFIRI-bevacizumab respektive XELIRI-bevacizumab 10,0 månader respektive 8,9 månader; $p=0,64$, överlevnad var 25,7 månader respektive 27,5 månader; $p=0,55$ och responsfrekvens var 45,5% för FOLFIRI-Bev respektive 39,8% för XELIRI-Bev; $p=0,32$. Patienter som behandlades med XELIRI + bevacizumab rapporterade en signifikant högre incidens av diarré, febril neutropeni och hand-fotsyndrom än patienter som behandlades med FOLFIRI + bevacizumab med en signifikant ökning av uppskjuten behandling, dosreduktioner och behandlingsutsättning.

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m^2 i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 120 patienter randomiserades till behandling med en modifierad XELIRI-regim med kapecitabin (800 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m^2 som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 127 patienter randomiserade till behandling med kapecitabin (1000 mg/m^2 två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m^2 som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Behandlingssvaren efter en genomsnittlig uppföljningstid av studiepopulationen på 26,2 månader visas nedan:

Tabell 8 Viktiga effektresultat för AIO KRK studien

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

Kombinationsbehandling vid andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer

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

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

| PRIMÄR ANALYS | | | |
|--|---|---|------------------------------|
| | XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313) | FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314) | |
| Population | Mediantid till händelse (dagar) | | HR (95% KI) |
| Parameter: Progressionsfri överlevnad | | | |
| PPP | 154 | 168 | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT | 144 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parameter: Överlevnad | | | |
| PPP | 388 | 401 | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT | 363 | 382 | 1,03 (0,87; 1,23) |
| YTTERLIGARE 6 MÅNADERS UPPFÖLJNING | | | |
| Population | Mediantid till händelse (dagar) | | HR (95% KI) |
| Parameter: Progressionsfri överlevnad | | | |
| PPP | 154 | 166 | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT | 143 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parameter: Överlevnad | | | |
| PPP | 393 | 402 | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT | 363 | 382 | 1,02 (0,86; 1,21) |

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

Avancerad ventrikelcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-studie på patienter med avancerad ventrikelcancer stödjer användningen av kapecitabin som första linjens behandling av avancerad ventrikelcancer (ML17032). I denna studie randomiserades 160 patienter till behandling med kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod) och cisplatin (80 mg/m² som en 2-timmars infusion var tredje vecka). Totalt 156 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (800 mg/m² per dag, kontinuerlig infusion dag 1 och 5 var tredje vecka) och cisplatin (80 mg/m² som en 2-timmars infusion dag 1 var tredje vecka). I per-protokollanalysen var kapecitabin i kombination med cisplatin likvärdig (non-inferior) med 5-FU i kombination med cisplatin med avseende på progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,81; 95% KI 0,63-1,04). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,6 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 5,0 månader (5-FU + cisplatin). Hazard ratio för överlevnad var likvärdigt med hazard ratio för progressionsfri överlevnad (hazard ratio 0,85; 95% KI 0,64-1,13). Medianöverlevnaden var 10,5 månader (kapecitabin + cisplatin) jämfört med 9,3 månader (5-FU + cisplatin).

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

- ECF: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka) och 5-FU (200 mg/m² dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), cisplatin (60 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m² två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och 5-FU (200 mg/m² dagligen som kontinuerlig infusion via en central venkateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² som en bolusdos på dag 1 var 3:e vecka), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2-timmars infusion på dag 1 var 3:e vecka), och kapecitabin (625 mg/m² två gånger dagligen som kontinuerlig behandling).

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

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

Koloncancer, kolorektalcancer och avancerad ventrikelcancer: metaanalys

En metaanalys av sex kliniska prövningar (studierna SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stödjer att kapecitabin ersätter 5-FU vid mono- och kombinationsbehandling av gastrointestinal cancer. Den poolade analysen inkluderar 3097 patienter som behandlats med behandlingsregimer innehållande kapecitabin och 3074 patienter behandlade med behandlingsregimer innehållande 5-FU. Tiden för medianöverlevnad var 703 dagar (95% KI: 671; 745) hos patienter behandlade med regimer innehållande kapecitabin och 683 dagar (95% KI: 646; 715) hos patienter behandlade med regimer innehållande 5-FU. Hazard ratio för överlevnad var 0,94 (95% KI: 0,89; 1,00, p=0,0489) vilket indikerar att behandlingsregimer innehållande kapecitabin är likvärdig (non-inferior) med behandlingsregimer som innehåller 5-FU.

Bröstcancer

Kombinationsterapi med kapecitabin och docetaxel vid lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer

Data från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas III-prövning stödjer användningen av kapecitabin i kombination med docetaxel för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som sviktat på cytotoxisk kemoterapi, inklusive ett antracyklinpreparat. I denna kliniska studie randomiserades 255 patienter till behandling med kapecitabin (1250 mg/m² 2 gånger dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod) och docetaxel (75 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). 256 patienter randomiserades till behandling enbart med docetaxel (100 mg/m² som en intravenös infusion under en timma var tredje vecka). Överlevnaden var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p=0,0126).

Medianöverlevnaden var 442 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 352 dagar (docetaxel enbart). De totala objektiva responsfrekvenserna i den totala randomiserade populationen (bedömning av prövare) var 41,6% (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 29,7% (enbart docetaxel); p=0,0058. Tiden till progression var överlägsen i den grupp som erhållit kombinationen kapecitabin + docetaxel (p < 0,0001). Mediantiden till progression var 186 dagar (kapecitabin + docetaxel) jämfört med 128 dagar (docetaxel enbart).

Monoterapi med kapecitabin efter terapivikt med taxaner, och/eller antracyklinnehållande kemoterapi, och i fall där antracyklinbehandling inte är lämplig

Data från två multicenter, fas II kliniska prövningar stödjer användningen av kapecitabin i monoterapi för behandling av patienter som sviktat på taxan- och antracyklinnehållande kemoterapi eller för vilka ytterligare antracyklinterapi ej är indicerad. I dessa studier har totalt 236 patienter behandlats med kapecitabin (1250 mg/m² 2 ggr dagligen i två veckor följt av en veckas viloperiod). De totala objektiva responsfrekvenserna (bedömt av prövare) var 20% (den första studien) och 25% (den andra). Mediantiden till progression var 93 och 98 dagar. Medianöverlevnaden var 384 och 373 dagar.

Samtliga indikationer

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

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xeloda, för alla grupper av den pediatriiska populationen för adenokarcinom av kolon och rektum, ventrikeladenokarcinom och bröstkarinom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kapecitabin har bestämts i ett dosintervall av 502-3514 mg/m²/dag. Parametrarna för kapecitabins metaboliter, 5'-DFCR (5' deoxy 5-fluorocytidin) och 5'-DFUR (5' deoxy 5-fluorouridin), undersökta på dag 1 och 14 var desamma. AUC för 5-FU var 30 - 35% högre dag 14. Vid dosreduktion av kapecitabin minskar den systemiska tillgängligheten av 5-FU mer än proportionellt till dosen, på grund av en icke-linjär farmakokinetik av den aktiva metaboliten.

Absorption

Vid oral administrering absorberas kapecitabin snabbt och fullständigt varefter en omfattande omvandling sker till de två metaboliterna, 5'-DFCR och 5'-DFUR. Administrering tillsammans med föda minskar absorptionshastigheten av kapecitabin men ger bara liten effekt på AUC för 5'-DFUR och på AUC för den följande metaboliten 5-FU. Vid dosen 1250 mg/m² intagen efter måltid på

behandlings 14:e dag var den högsta plasmakoncentrationen (C_{\max} i $\mu\text{g/ml}$) följande; kapecitabin = 4,67; 5'-DFCR = 3,05; 5'-DFUR = 12,1; 5-FU = 0,95 och för FBAL = 5,46. Tiden till den högsta plasma koncentration (T_{\max} i timmar) var för kapecitabin 1,50; 5'-DFCR 2,00; 5'-DFUR 2,00; 5-FU 2,00 och för FBAL 3,34. $AUC_{0-\infty}$ värdena (i $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) var för kapecitabin 7,75; 5'-DFCR 7,24; 5'-DFUR 24,6; 5-FU 2,03 och för FBAL 36,3.

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Kombinationsbehandling

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

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

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

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

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

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

Etniska faktorer. Efter en oral administrering av 825 mg/m² kapecitabin 2 gånger dagligen under 14 dagar erhöll patienter av japanskt ursprung (n=18) C_{max} och AUC för kapecitabin som var 36% respektive 24% lägre jämfört med kaukasiska patienter (n=22). Japanska patienter hade också ca 25% lägre C_{max} respektive 34% lägre AUC för FBAL än kaukasiska patienter. Den kliniska betydelsen av dessa skillnader är okänd. Inga signifikanta skillnader förekom efter exponering av andra metaboliter (5'-DFUR, 5'-DFUR och 5-FU).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier på Cynomolgusapor och möss med daglig oral dosering av kapecitabin visade toxiska effekter på de gastrointestinala, lymfoida och hematopoetiska systemen, typiska för fluoropyrimidiner. Denna toxicitet var reversibel. Hudtoxicitet, karakteriserad av degenerativa/regressiva förändringar, observerades med kapecitabin. Kapecitabin saknade lever- eller CNS-toxicitet. Kardiovaskulär toxicitet (t ex PR-och QT-intervall förlängning) kunde påvisas hos Cynomolgusapor efter intravenös administrering (100 mg/kg) men ej vid upprepad oral dosering (1379 mg/m² dagligen).

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

vattenfri laktos,
kroskarmellosnatrium,
hypromellos (3 mPa.s),
mikrokristallin cellulosa,
magnesiumstearat.

Tablettdragering

hypromellos,
titandioxid,
gul järnoxid,
röd järnoxid,
talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC blister.

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlek med 60 filmdragerade tabletter (6 blisterkartor à 10 tabletter).

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlek med 120 filmdragerade tabletter (12 blisterkartor à 10 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rutiner för säker hantering av cytotoxiska läkemedel ska följas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 2 februari 2001

Datum för senaste förnyelsen: 9 februari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg kapecitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/163/001

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeloda 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter
capecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter
kapecitabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg kapecitabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även vattenfri laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/163/002

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xeloda 500 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter
capecitabin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

kapecitabin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information (se avsnitt 4).

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xeloda är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xeloda
3. Hur du tar Xeloda
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xeloda ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xeloda är och vad det används för

Xeloda tillhör en grupp läkemedel som kallas för "cytostatika", vilka hindrar tillväxten av cancerceller. Xeloda innehåller kapecitabin, vilken i sig inte är ett cytostatiskt läkemedel. Först efter att kroppen absorberat kapecitabin omvandlas det till ett aktivt anti-cancer läkemedel (företrädesvis i tumörvävnad).

Xeloda används för behandling av tjocktarms-, ändtarms-, magsäcks- eller bröstcancer. Xeloda används också för att förhindra att tjocktarmscanceren kommer tillbaka efter det att tumören har opererats bort.

Xeloda kan användas antingen ensamt eller i kombination med andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xeloda

Ta inte Xeloda:

- om du är allergisk mot kapecitabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Du måste tala om för din läkare om du vet att du är allergisk eller överkänslig mot detta läkemedel,
- om du tidigare fått svåra reaktioner av fluoropyrimidin-behandling (en grupp av läkemedel mot cancer så som fluorouracil),
- om du är gravid eller ammar,
- om du har allvarligt låga nivåer av vita blodkroppar eller blodplättar (leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni),
- om du har svåra lever- eller njurproblem,
- om du vet att enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) helt saknar aktivitet hos dig (total DPD-brist),
- om du behandlas med, eller inom de senaste 4 veckorna har behandlats med brivudin för behandling av herpes zoster (vattkoppor eller bältros).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xeloda

- om du vet att enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD) delvis saknar aktivitet hos dig
- om du har någon i familjen som delvis saknar aktivitet av, eller har total brist på, enzymet dihydropyrimidin dehydrogenas (DPD)
- om du har lever- eller njursjukdom
- om du har eller har haft hjärtproblem (till exempel oregelbunden hjärtrytm eller smärta i bröstet, käken eller ryggen som orsakats av fysisk ansträngning och på grund av problem med blodflödet till hjärtat)
- om du har sjukdomar i hjärnan (till exempel cancer som har spridit sig till hjärnan eller nervskada (neuropati))
- om du har rubbad kalciumbalans (ses i blodprover)
- om du har diabetes
- om du inte kan behålla mat eller vatten i kroppen på grund av kraftigt illamående och kräkningar
- om du har diarré
- om du är eller blir uttorkad
- om du har en obalans av joner i blodet (obalans av elektrolyter, ses i prover)
- om du tidigare haft problem med ögonen, eftersom du kan behöva extra kontroller av ögonen
- om du har en svår hudreaktion

DPD-brist

DPD-brist är ett sällsynt medfött tillstånd som vanligtvis inte förknippas med hälsoproblem såvida du inte får vissa läkemedel. Om du har DPD-brist och tar Xeloda kan du ha en ökad risk för allvarliga biverkningar (listas i avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Det rekommenderas att du ska testas för DPD-brist innan behandlingen startar. Om du inte har någon aktivitet av enzymet ska du inte ta Xeloda. Om du har minskad aktivitet av enzymet (delvis brist) kan din läkare ordinera en lägre dos. Om du har negativa testresultat för DPD-brist kan allvarliga och livshotande biverkningar ändå uppkomma.

Barn och ungdomar

Xeloda är inte indicerat till barn och ungdomar. Ge inte Xeloda till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xeloda

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är mycket viktigt, eftersom intag av mer än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedlen.

Du får inte ta brivudin (ett antiviralt läkemedel för behandling mot bältros eller vattkoppor) samtidigt som du behandlas med kapecitabin (inklusive under viloperioden då du inte tar några kapecitabin-tabletter).

Om du har tagit brivudin måste du vänta i minst 4 veckor efter att du slutat med brivudin innan behandling med kapecitabin startar. Se även avsnitt "Ta inte Xeloda".

Du måste också vara särskilt försiktig om du tar något av följande:

- läkemedel mot gikt (allopurinol),
- blodförtunnande mediciner (kumarin, warfarin),
- mediciner för krampanfall eller darrningar (fenytoin),
- interferon alfa,
- strålbehandling och vissa läkemedel som används för att behandla cancer (folinsyra, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- läkemedel som används för att behandla folsyrabrist.

Xeloda med mat och dryck

Du bör ta tablettorna inom 30 minuter efter avslutad måltid.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du skall inte ta Xeloda om du är eller tror att du är gravid.

Du skall inte amma när du tar Xeloda och i 2 veckor efter den sista dosen.

Om du är en fertil kvinna ska du använda effektivt preventivmedel under behandling med Xeloda och i ytterligare 6 månader efter den sista dosen.

Om du är en manlig patient och din kvinnliga partner är fertil ska du använda effektivt preventivmedel under behandling med Xeloda och i ytterligare 3 månader efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Xeloda kan medföra att du känner dig yr, illamående eller trött efter intag. Det är därför möjligt att Xeloda kan påverka din förmåga att köra bil eller sköta maskiner.

Xeloda innehåller vattenfri laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Xeloda innehåller natrium

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

3. Hur du tar Xeloda

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xeloda ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer.

Din läkare förskriver rätt dos och dosering till *dig*. Xelodadosen baseras på din kroppsytta. Den beräknas utifrån din längd och vikt. Normaldosen för vuxna är 1250 mg/m² kroppsytta två gånger per dag (morgon och kväll). Två exempel ges här: En person vars kroppsvikt är 64 kg och längd är 1,64 m har en kroppsytta på 1,7 m² och bör ta 4 tabletter à 500 mg och 1 tablett à 150 mg två gånger per dag. En person vars kroppsvikt är 80 kg och längd är 1,80 m har en kroppsytta på 2,00 m² och bör ta 5 tabletter à 500 mg två gånger per dag.

Din läkare kommer att tala om för dig vilken dos du behöver ta, när den ska tas och hur länge du behöver ta den.

Din läkare kan vilja att du tar en kombination av 150 mg och 500 mg tabletter vid varje doseringstillfälle.

- Ta tabletterna **morgon och kväll** som läkaren har förskrivit.
- Ta tabletterna inom **30 minuter efter avslutad måltid** (frukost och middag) och **svälj dem hela med vatten. Krossa eller dela inte tabletterna. Om du inte kan svälja Xelodatabletter hela, tala med din vårdgivare.**
- Det är viktigt att du tar alla läkemedel som förskrivits av din läkare.

Xeloda tabletter tas normalt under 14 dagar följt av en 7-dagars viloperiod (då inga tabletter tas). Denna 21-dagarsperiod är en behandlingscykel.

I kombination med andra läkemedel kan normaldosen för vuxna vara lägre än 1250 mg/m² kroppsytta, och du kan behöva ta tabletterna under en annan tidsperiod (t ex varje dag utan någon viloperiod).

Om du har tagit för stor mängd av Xeloda

Om du har tagit mer Xeloda än vad du borde, kontakta din läkare så snart som möjligt innan du tar nästa dos.

Du kan få följande biverkningar om du tar mycket mer kapecitabin än vad du borde: illamående och kräkningar, diarré, inflammation eller sår i tarmen eller munnen, smärta eller blödning från tarmen eller magen eller benmärgsdepression (minskning av vissa typer av blodkroppar). Tala genast om för läkare om du upplever något av dessa symtom.

Om du har glömt att ta Xeloda

Ta inte den glömda dosen. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Fortsätt istället med din förskrivna dosering och tala med din läkare.

Om du slutar att ta Xeloda

Det finns inga biverkningar som orsakas av att behandlingen med kapecitabin avslutas. Ifall du använder kumarin antikoagulantia (innehållande t ex fenprokumon), kan det krävas att läkaren justerar din dosering av antikoagulantia när du slutar att ta kapecitabin.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA omedelbart att ta Xeloda och kontakta din läkare om något av dessa symtom uppkommer:

- **Diarré:** om du har en ökning på mer än 4 avföringar varje dag jämfört med ditt normala antal avföringar per dag eller diarré på natten.
- **Kräkningar:** om du kräks mer än en gång under ett dygn.
- **Illamående:** om du förlorar aptiten och mängden mat som du äter varje dag är mycket mindre än vanligt.
- **Stomatit:** om du har smärta, rodnad, svullnad eller sår i din mun och/eller hals.
- **Hand-fot syndromet:** om du har smärta, svullnad, rodnad eller stickningar i händerna och/eller på fötterna.
- **Feber:** om du har en kroppstemperatur på 38°C eller mer.
- **Infektion:** om du har tecken på infektion orsakad av bakterier eller virus eller andra organismer.
- **Bröstmärta:** om du känner smärta från mitten av bröstkorgen, framförallt om det kommer när du tränar.
- **Stevens-Johnsons syndrom:** om du har smärtsamma röda eller violetta hudutslag som sprider sig och blåsor och/eller andra sår som börjar dyka upp i slemhinnan (t ex mun och läppar), särskilt om du innan varit ljuskänslig, haft infektion i luftvägarna (t ex bronkit) och/eller feber.
- **Angioödem:** Sök omedelbart medicinsk vård om du får något av följande symtom – du kan behöva akut medicinsk behandling: svullnad, främst av ansikte, läppar, tunga eller svalg, som gör det svårt att svälja eller andas, klåda och hudutslag. Detta kan vara tecken på angioödem.

Om dessa biverkningar upptäcks tidigt kan de avklinga inom 2 till 3 dagar efter att behandlingen avbrutits. Om dessa biverkningar fortsätter kontakta omedelbart din läkare. Din läkare kan uppmana dig att börja behandlingen igen med en lägre dos.

Om svår stomatit (sår i din mun och/eller hals), slemhinneinflammation, diarré, neutropeni (ökad risk för infektioner) eller neurotoxicitet uppkommer under den första behandlingscykeln kan en DPD-brist vara orsaken (se avsnitt 2: Varningar och försiktighet).

Hudreaktioner på händer och fötter kan leda till förlust av fingeravtryck, vilket kan påverka din identifiering vid fingeravtrycksavläsning.

I tillägg till det som nämns ovan, när Xeloda används ensamt, är mycket vanliga biverkningar, som kan drabba fler än 1 av 10 personer:

- buksmärta

- hudutslag, torr eller kliande hud
- trötthet
- aptitlöshet (anorexi)

Dessa biverkningar kan bli allvarliga. **Kontakta därför alltid din läkare omedelbart** när du börjar känna en biverkan. Din läkare kan uppmana dig att minska dosen och/eller tillfälligt upphöra med Xelodabehandlingen. På så sätt minskas risken för att biverkan fortsätter eller förvärras.

Andra biverkningar är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:

- minskat antal vita eller röda blodkroppar (ses i prover)
- uttorkning, viktminskning
- sömnlöshet (insomnia), depression
- huvudvärk, sömnighet, yrsel, onormal känsla i huden (domningar eller stickningar), smakförändringar
- ögonirritation, ökad tår mängd, röda ögon (konjunktivit)
- inflammation i venerna (tromboflebit)
- andnöd, näsblödning, hosta, rinnande näsa
- munsår eller annan herpesinfektion
- infektioner i lungorna eller andningsvägarna (t ex lunginflammation eller bronkit)
- blödning från tarmen, förstoppning, smärta i övre delen av buken, matsmältningsproblem, ökade gaser i magen, muntorrhet
- hudutslag, hårfall (alopeci), hudrodnad, torr hud, klåda, hudmissfärgning, hudavlossning, hudinflammation, nagelpåverkan
- värk i leder, extremiteter, bröst eller rygg
- feber, svullnad i extremiteterna, sjukdomskänsla
- problem med leverfunktionen (ses i blodprover) och ökad mängd bilirubin i blodet (utsöndras av levern)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) inkluderar:

- infektion i blodet, urinvägsinfektion, infektion i huden, infektion i näsan och halsen, svampinfektioner (inklusive infektioner i munnen), influensa, mag-tarmkatarr, tandsjukdom
- knölar under huden (lipom)
- minskat antal blodkroppar inklusive blodplättar, förtunnat blod (ses i prover)
- allergi
- diabetes, minskad mängd kalium i blodet, undernäring, förhöjda blodfetter
- förvirringstillstånd, panikattacker, nedstämdhet, minskad libido
- svårigheter att tala, försämrat minne, förlust av förmåga att koordinera rörelser, balansproblem, svimning, nervskada (neuropati) och känselproblem
- dimsyn eller dubbelseende
- yrsel, öronvärk
- oregelbundna hjärtslag och hjärtklappning (arytmi), värk i bröstet och hjärtattack (infarkt)
- blodproppar i de djupa venerna, högt eller lågt blodtryck, värmevallningar, kalla extremiteter, lila fläckar på huden
- blodproppar i venerna i lungan (pulmonell embolism), kollapsande lunga, hosta upp blod, astma, andfåddhet vid ansträngning
- tarmobstruktion, ansamling av vätska i buken, inflammation i tunntarmen, tjocktarmen, magen eller matstrupen, smärta i nedre delen av buken, obehag i buken, halsbränna (uppstötning av mat från magen), blodig avföring
- gulsot (guldfärgning av hud och ögon)
- sår och blåsor på huden, hudreaktion vid solljus, rodnad i handflatorna, svullnad eller smärta i ansiktet
- svullna eller stela leder, skelettsmärta, svaghet eller stelhet i musklerna

- ansamling av vätska i njurarna, kissa oftare på natten, inkontinens, blod i urinen, ökat kreatinin i blodet (tecken på störd funktion i njurarna)
- ovanlig blödning från vaginan
- svullnad (ödem), frossa och stelhet

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer) inkluderar:

- förträngning eller blockering av tårkanalen (lacrimalis ductus stenosis)
- leversvikt
- inflammation som leder till dysfunktion eller blockering vid utsöndring av galla (kolestatisk hepatit)
- specifika förändringar på elektrokardiogram (QT-förlängning)
- vissa typer av arytmier (inklusive kammarflimmer, torsade de pointes och bradykardi)
- ögoninflammation som orsakar smärta i ögonen och möjligen problem med synen
- inflammation i huden som ger röda fjällande fläckar på grund av sjukdom utgående från immunsystemet
- svullnad främst av ansikte, läppar, tunga eller svalg, klåda och hudutslag (angioödem)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer) inkluderar:

- svår hudreaktion såsom hudutslag, sår och blåsor som kan inkludera sår i mun, näsa, könsorgan, händer, fötter och ögon (röda och svullna ögon)

Vissa av dessa biverkningar är mer vanliga när kapecitabin används tillsammans med andra läkemedel för behandling av cancer. Övriga biverkningar som setts i dessa fall är följande:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) inkluderar:

- minskad mängd natrium, magnesium eller kalcium i blodet, ökat blodsocker
- nervsmärta
- ringningar eller surrande ljud i öronen (tinnitus), hörsselförlust
- inflammation i venerna
- hicka, förändrad röst
- smärta eller förändrad/onormal känsel i munnen, smärta i käken
- svettning, nattliga svettningar
- muskelkramper
- svårighet att urinera, blod eller protein i urinen
- blåmärken eller reaktion vid injektionsstället (orsakad av läkemedel som samtidigt ges som injektion)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xeloda ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är kapecitabin.
 - Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 150 mg kapecitabin
 - Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 500 mg kapecitabin
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tabletkärna: vattenfri laktos, kroskarmellosnatrium, hypromellos (3 mPa.s), mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat (se avsnitt 2 "Xeloda innehåller vattenfri laktos och natrium").
 - Tablettdragering: hypromellos, titandioxid, gul järnoxid, röd järnoxid och talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xeloda 150 mg filmdragerade tabletter

Lätt persikofärgade filmdragerade tabletter med bikonvex, avlång form tryckta med "150" på ena sidan och "Xeloda" på andra sidan.

Varje förpackning innehåller 60 filmdragerade tabletter (6 blister à 10 tabletter).

Xeloda 500 mg filmdragerade tabletter

Persikofärgade filmdragerade tabletter med bikonvex, avlång form tryckta med "500" på ena sidan och "Xeloda" på andra sidan.

Varje förpackning innehåller 120 filmdragerade tabletter (12 blister à 10 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Tillverkare:

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.