

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Xeloda 150 mg Filmtabletten
Xeloda 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGXeloda 150 mg Filmtabletten

150 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 15,6 mg wasserfreie Lactose.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

500 mg Capecitabin
Sonstiger Bestandteil: 52 mg wasserfreie Lactose.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Xeloda 150 mg Filmtabletten

Hell pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „150“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

Xeloda 500 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, bikonvexe, längliche Filmtablette mit dem Aufdruck „500“ auf der einen und „Xeloda“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Xeloda ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Xeloda ist in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Xeloda sollte ausschließlich von einem entsprechend qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Wirkstoffe besitzt. Die Xeloda Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser geschluckt werden. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen soll die Behandlung abgebrochen werden. Berechnungen für die Standarddosierung und für reduzierte Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche werden für Xeloda Anfangsdosierungen von 1250 mg/m² und 1000 mg/m² in den Tabellen 1 und 2 dargestellt (siehe Seite 2).

Dosierungsempfehlung

(siehe Abschnitt 5.1):

MonotherapieKolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom

Die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Kolon-

karzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms oder zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms beträgt 1250 mg/m² zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2500 mg/m²) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause.

Als Dauer der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III werden insgesamt 6 Monate empfohlen.

KombinationstherapieKolorektal- und Magenkarzinom

In der Kombinationstherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda im Falle einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, auf 800 – 1000 mg/m² reduziert werden. Im Falle einer fortdauernden Einnahme sollte die Anfangsdosis von Xeloda auf 625 mg/m² zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1). Der Einschluss biologischer Wirkstoffe in die Kombinationstherapie hat keinen Einfluss auf die Xeloda Anfangsdosis.

Bei Patienten, die die Xeloda Cisplatin-Kombination erhalten sollen, wird vor der Cisplatin-Gabe entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cisplatin eine Prämedikation zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydratation und Antiemese begonnen.

Mammakarzinom

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Xeloda 1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (Tabelle 1 siehe Seite 2), kombiniert mit 75 mg/m² Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Für Patienten, die die Kombinationstherapie aus Xeloda und Docetaxel erhalten, sollte vor der Gabe von Docetaxel, entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Docetaxel, eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid, wie z. B. Dexamethason, erfolgen.

Xeloda Dosisberechnungen

Siehe Tabellen 1 und 2 auf Seite 2

Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:Allgemeines

Die Nebenwirkungen von Xeloda können durch symptomatische Behandlung und/oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden. Wenn die Dosis reduziert wurde, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Bei Unverträglichkeiten, die sich nach der Beurteilung des behandelnden Arztes wahrscheinlich nicht schwerwiegend oder lebensbedrohend ausprägen werden, wie z. B. Alopezie, Geschmacksveränderungen oder Nagelstörungen, kann die Behandlung unter Beibehaltung der selben Dosierung ohne Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung fortgesetzt werden. Patienten, die Xeloda einnehmen, sollen über die Notwendigkeit unterrichtet werden, die Behandlung sofort zu unterbrechen, wenn Nebenwirkungen mäßiger oder schwerer Ausprägung auftreten. Wenn eine Einnahme von Xeloda aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, soll sie nicht ersetzt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:
Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Hämatologie: Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von $< 1,5 \times 10^9/l$ und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$

dürfen nicht mit Xeloda behandelt werden. Wenn ungeplante Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus einen Abfall der Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ oder der Plättchenzahl unter $100 \times 10^9/l$ zeigen, muss die Xeloda Behandlung unterbrochen werden.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei Anwendung von Xeloda als 3-wöchiger Therapiezyklus in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe Seite 2) und den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Wenn zu Beginn eines Therapiezyklus ein späterer Behandlungsbeginn mit entweder Xeloda oder den Kombinationspartnern angezeigt ist, sollten alle Arzneimittel solange ausgesetzt werden, bis die Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit allen Arzneimitteln erfüllt sind.

Wenn während eines Therapiezyklus Nebenwirkungen auftreten, die nach Ansicht des behandelnden Arztes nicht durch Xeloda verursacht sind, sollte Xeloda weiterhin gegeben und die Dosierung des anderen Arzneimittels gemäß der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angepasst werden.

Wenn das (die) andere(n) Arzneimittel endgültig abgesetzt werden muss (müssen), kann die Behandlung mit Xeloda wieder aufgenommen werden, wenn die Voraussetzungen hierfür erfüllt sind.

Dieser Hinweis ist für alle Indikationen und für alle speziellen Patientenpopulationen gültig.

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln sollten entsprechend Tabelle 3 (siehe Seite 2) und den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen Arzneimittel vorgenommen werden.

Dosisanpassung bei bestimmten Patientengruppen:

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Für eine Dosierungsempfehlung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vor. Es liegen keine Informationen zu Leberfunktionsstörungen bei Zirrhose oder Hepatitis vor.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Xeloda ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn < 30 ml/min [Cockcroft und Gault]). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $30 - 50$ ml/min) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn wird eine Dosisreduktion auf 75 % der 1250 mg/m²-Startdosis empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn und einer Startdosis von 1000 mg/m² ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn $51 - 80$ ml/min)

wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung und sofortige Behandlungsunterbrechung wird empfohlen, wenn der Patient ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 2, 3 oder 4 entwickelt, gefolgt von einer Dosisanpassung wie in der untenstehenden Tabelle 3 angeführt. Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min abfällt, muss Xeloda abgesetzt werden. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion gelten gleichermaßen für die Monotherapie wie für die Kombinationstherapie (siehe auch den nebenstehenden Abschnitt „Ältere Patienten“).

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (unter 18 Jahren).

Ältere Patienten: Eine Anpassung der Anfangsdosis ist während der Xeloda Monotherapie nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Arzneimitteln erlitten ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mehr Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 – einschließlich solcher, die zu einem Absetzen der Therapie führten – als jüngere Patienten. Eine sorgfältige Überwachung von

Patienten ab 60 Jahren empfohlen.

– *Bei Kombination mit Docetaxel:* Bei Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, wurde eine Zunahme der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 und der behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, wird eine Reduzierung der Anfangsdosis von Xeloda auf 75 % (950 mg/m² zweimal täglich) empfohlen. Wenn bei Patienten ab 60 Jahren, die mit einer reduzierten Xeloda Anfangsdosis in Kombination mit Docetaxel behandelt werden, keine Nebenwirkungen beobachtet

Tabelle 1 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1250 mg/m²

Körperoberfläche (m ²)	Dosierung 1250 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standarddosis 1250 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %) 950 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50 %) 625 mg/m ²
	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (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

Tabelle 2 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Xeloda Anfangsdosierung von 1000 mg/m²

Körperoberfläche (m ²)	Dosierung 1000 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standarddosis 1000 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75 %) 750 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50 %) 500 mg/m ²
	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (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

Tabelle 3 Übersicht zu Xeloda Dosisreduktion (3-wöchiger Therapiezyklus oder fortdauernde Behandlung)

Toxizität Grad*	Dosisänderungen während des Behandlungszyklus	Dosierungsanpassung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)
• Grad 1	Höhe der Dosis beibehalten	Höhe der Dosis beibehalten
• Grad 2		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht wurde	100 %
- zweites Auftreten		75 %
- drittes Auftreten		50 %
- viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend
• Grad 3		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht wurde	75 %
- zweites Auftreten		50 %
- drittes Auftreten		Nicht zutreffend
• Grad 4		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen Oder Falls der Arzt eine Weiterführung der Behandlung für den Patienten für sinnvoll erachtet, Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht wurde	50 %
- zweites Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend

* Entsprechend der Common Toxicity Criteria (Version 1) des National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) oder der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Cancer Therapy Evaluation Program des US National Cancer Institute, Version 3.0. Zu Hand-Fuß-Syndrom und Hyperbilirubinämie siehe Abschnitt 4.4.

tet werden, kann die Xeloda Dosis vorsichtig auf 1250 mg/m² zweimal täglich erhöht werden.

– Bei Kombination mit Irinotecan: Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, wird eine Reduktion der Xeloda Anfangsdosis auf 800 mg/m² zweimal täglich empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil,
- bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel (DPD),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin (siehe Abschnitt 4.5).
- Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den *dosislimitierenden Nebenwirkungen* gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodysesthesie). Die meisten Nebenwirkungen sind reversibel und erfordern kein endgültiges Abbrechen der Therapie, obwohl die Dosierung möglicherweise unterbrochen oder reduziert werden muss.

Diarrhö: Patienten mit schwerer Diarrhö sollen sorgfältig überwacht und im Falle einer Dehydrierung mit Flüssigkeit und einem Elektrolytersatz versorgt werden. Es kann eine Therapie mit Standard-Antidiarrhoica (z. B. Loperamid) erfolgen. NCIC CTC Grad 2 Diarrhö wird definiert als eine Erhöhung auf 4 bis 6 Stuhlgänge pro Tag oder als nächtlicher Stuhlgang, Grad 3 Diarrhö als eine Erhöhung auf 7 bis 9 Stuhlgänge pro Tag oder Inkontinenz und Malabsorption, und Grad 4 als eine Erhöhung auf ≥ 10 Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Erforderlichenfalls muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung: Eine Dehydrierung muss vermieden oder bei ihrem Beginn ausgeglichen werden. Patienten mit Gewichtsverlust, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können schnell dehydrieren. Bei Auftreten einer Dehydrierung vom Grad 2 oder höher muss die Xeloda Behandlung sofort unterbrochen und die Dehydrierung ausgeglichen werden. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn der Patient rehydriert ist und die etwaigen Ursachen der Dehydrierung beseitigt wurden oder unter Kontrolle sind. Erforderlichenfalls müssen Dosisanpassungen gemäß dem zugrunde liegenden unerwünschten Ereignis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Hand-Fuß-Syndrom (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodysesthesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Paresthesie, Kribbeln, schmerzlose Schwellungen

oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag nicht beeinträchtigen. Grad 2 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch schmerzhaftes Erythem und Schwellung der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die die Aktivitäten des Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen. Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch feuchte Abschuppungen, Geschwülbildung, Blasenbildung und starke Schmerzen an den Händen und/oder Füßen und/oder starke Beschwerden, die es für den Patienten unmöglich machen zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda unterbrochen werden, bis die Beschwerden verschwinden oder die Intensität sich auf Grad 1 vermindert. Die Xeloda Dosis soll nach einem Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom reduziert werden. Bei Anwendung von Xeloda in Kombination mit Cisplatin wird die Gabe von Vitamin B₆ (Pyridoxin) zur symptomatischen oder sekundär-prophylaktischen Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms nicht empfohlen, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B₆ in der Literatur beschrieben ist.

Kardiotoxizität: Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluoridierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen können bei Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße in der Vorgeschichte häufiger auftreten. Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind bei Patienten beobachtet worden, die Xeloda erhalten haben. Die Anwendung bei Patienten, aus deren Vorgeschichte schwere Herzerkrankungen, Arrhythmien und Angina pectoris bekannt sind, darf nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypo- oder Hyperkalzämie: Über Hypo- oder Hyperkalzämie wurde während der Behandlung mit Xeloda berichtet. Bei Patienten mit vorbestehender Hypo- oder Hyperkalzämie ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems: Bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, z. B. Hirnmetastasen oder Neuropathie, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolyt-haushalt: Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolyt-haushalt, da sich diese während der Behandlung mit Xeloda verschlechtern können.

Antikoagulation mit Kumarin-Derivaten: In einer Interaktionsstudie, in der eine Einzeldosis von Warfarin verabreicht wurde, wurde eine signifikante Zunahme der mittleren AUC von S-Warfarin um 57 % beobachtet. Dieses Ergebnis legt eine Wechselwirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Isoenzym Cytochrom P450 2C9 durch Capecitabin, nahe. Bei Patienten, die gleichzeitig Xeloda und eine gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Kumarin-Derivaten erhalten, sollte die Blutgerinnung (Prothrombinratio [INR] oder Prothrombinzeit) engmaschig überwacht und die Dosis des Antikoagulans entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Da Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberschäden fehlen, sollte die Anwendung von Xeloda bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leber-

funktionsstörung sorgfältig überwacht werden, unabhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen. Die Gabe von Xeloda sollte unterbrochen werden, wenn behandlungsbedingte Erhöhungen des Bilirubinwertes von > 3,0-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminotransferasen (ALT, AST) von 2,5-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) auftreten. Die Behandlung mit Xeloda als Monotherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn der Bilirubinwert auf $\leq 3,0 \times$ ULN abnimmt bzw. die Werte für die hepatischen Aminotransferasen auf $\leq 2,5 \times$ ULN abnehmen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion: Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Da dieses Arzneimittel wasserfreie Lactose als sonstigen Bestandteil enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Kumarin-Antikoagulantien und deren Derivate: Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Xeloda gleichzeitig mit Kumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon als Antikoagulantien erhielten. Diese Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Therapie mit Xeloda auf, und, in wenigen Fällen, bis zu einem Monat nach Absetzen von Xeloda. In einer klinischen Interaktionsstudie zur Pharmakokinetik erhöhte die Behandlung mit Xeloda nach einer Einmalgabe von 20 mg Warfarin die AUC von S-Warfarin um 57 %, mit einer Zunahme der INR (Prothrombinratio) um 91 %. Da der Metabolismus von R-Warfarin unbeeinflusst blieb, weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass Capecitabin das Isoenzym 2C9 hemmt, jedoch keinen Einfluss auf die Isoenzyme 1A2 und 3A4 ausübt. Patienten, die Kumarinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Xeloda erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden, und die Dosis des Antikoagulans sollte entsprechend angepasst werden.

Phenytol: Bei gleichzeitiger Anwendung von Xeloda mit Phenytoin wurde über erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen, die vereinzelt zu Symptomen einer Phenytoinvergiftung führten, berichtet. Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Xeloda einnehmen, sollten regelmäßig auf erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen hin überwacht werden.

Folinsäure: Eine Interaktionsstudie mit Xeloda und Folinsäure ergab, dass Folinsäure keinen wesentlichen Effekt auf die Pharmakokinetik von Xeloda und seine Metaboliten ausübt. Folinsäure hat jedoch einen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Xeloda, dessen Toxizität durch Folinsäure erhöht werden kann: Die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Xeloda in der intermittierenden Dosierung bei 3000 mg/m²/Tag; sie betrug hingegen nur 2000 mg/m²/Tag bei kombinierter Gabe von Xeloda und Folinsäure (zweimal täglich 30 mg).

Sorivudin und Analoga: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Sorivudin und 5-FU beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Sorivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich. Daher darf Xeloda nicht zusammen mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Ende einer Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, muss mindestens 4 Wochen gewartet werden, bevor die Therapie mit Xeloda begonnen werden kann.

Antazida: Der Einfluss eines Aluminiumhydroxid- und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazidums auf die Pharmakokinetik von Capecitabin wurde untersucht. Es kam zu einem leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Capecitabin sowie eines Metaboliten (5'DFCR); es wurde keine Auswirkung auf die 3 Hauptmetaboliten (5'DFUR, 5-FU und FBAL) beobachtet.

Allopurinol: Für 5-FU wurden Wechselwirkungen mit Allopurinol beobachtet; mit möglicher verminderter Wirksamkeit von 5-FU. Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Xeloda sollte vermieden werden.

Wechselwirkung mit Cytochrom P 450: Zu möglichen Wechselwirkungen mit den Isoenzymen 1A2, 2C9 und 3A4 siehe Wechselwirkungen mit Kumin-Antikoagulanzen und deren Derivaten.

Interferon alfa: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda betrug bei einer Kombination mit Interferon alfa-2a (3 Mio.I.E./m² täglich) 2000 mg/m² täglich, verglichen mit 3000 mg/m² täglich bei alleiniger Gabe von Xeloda.

Strahlentherapie: Die maximale verträgliche Dosis von Xeloda beträgt in der Monotherapie mit dem intermittierenden Behandlungsschema 3000 mg/m² täglich. Demgegenüber beträgt die maximale verträgliche Dosis von Xeloda bei Kombination mit einer Strahlentherapie beim Rektumkarzinom 2000 mg/m² täglich, unter Anwendung entweder eines kontinuierlichen Behandlungsschemas oder einer täglichen Gabe von Montag bis Freitag während einer 6-wöchigen Strahlentherapie.

Oxaliplatin: Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder Oxaliplatin/Bevacizumab traten keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit von Capecitabin oder dessen Metaboliten bzw. von freiem oder gebundenem Platin auf.

Bevacizumab: Bevacizumab hatte keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die pharmakokinetischen Parameter von Capecitabin oder dessen Metaboliten in Gegenwart von Oxaliplatin.

Wechselwirkung mit Nahrung: In sämtlichen klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, Xeloda innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit einzunehmen. Da die momentanen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten auf der Einnahme mit Nahrung basieren, wird die Einnahme von Xeloda mit Nahrung empfohlen. Eine Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Resorptionsrate von Capecitabin (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Xeloda liegen nicht vor; es ist jedoch davon aus-

zugehen, dass die Verabreichung von Xeloda während der Schwangerschaft zur Schädigung des Fetus führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Xeloda zu Embryoletalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluoropyrimidin-Derivaten zu erwarten. Während der Schwangerschaft ist Xeloda kontraindiziert. Gebärfähigen Frauen ist von einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Xeloda abzuraten. Wird die Patientin während der Behandlung mit Xeloda schwanger, muss auf die mögliche Gefährdung des Fetus hingewiesen werden.

Ob Xeloda in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. In laktierenden Mäusen wurden relevante Mengen an Capecitabin und seinen Metaboliten in der Milch gefunden. Während einer Xeloda Therapie sollte abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xeloda hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Xeloda kann Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit verursachen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das allgemeine Sicherheitsprofil von Xeloda basiert auf den Daten von mehr als 3000 Patienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen behandelt wurden. Die Sicherheitsprofile der Xeloda Monotherapie sind in den Patientenpopulationen mit metastasiertem Mammakarzinom, mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und mit adjuvant behandeltem Kolorektalkarzinom vergleichbar. Zu den Einzelheiten der Hauptstudien, einschließlich Studiendesign und Wirksamkeitsergebnisse, siehe Abschnitt 5.1.

Die am häufigsten berichteten und/oder klinisch relevanten Nebenwirkungen, die mit der Behandlung zusammenhängen, waren gastrointestinale Störungen (insbesondere Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis), Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodyssäthese), Abgeschlagenheit, Asthenie, Anorexie, Kardiotoxizität, erhöhte Nierenfunktionsleistung bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und Thrombose/Embolie.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die durch den Prüferarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder mittelbar mit der Anwendung von Xeloda in Zusammenhang gebracht werden, sind in Tabelle 4 auf Seite 5 für die Xeloda Monotherapie und in Tabelle 5 auf Seite 6 für die Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen angegeben. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Xeloda Monotherapie:

Tabelle 4 auf Seite 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Xeloda Monotherapie aus einer gepoolten Auswertung der Sicherheitsdaten von drei großen klinischen Studien mit > 1900 Patienten (Studien M66001, SO14695 und SO14796). Die Nebenwirkungen wurden der zuge-

hörenden Häufigkeitsgruppe hinzugefügt entsprechend der Gesamtinzidenz aus der gepoolten Analyse.

Xeloda in der Kombinationstherapie:

Die Tabelle 5 auf Seite 6 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Xeloda mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen, basierend auf den Sicherheitsdaten von mehr als 1400 Patienten. Die Nebenwirkungen wurden der zugehörenden Häufigkeitsgruppe („sehr häufig“ oder „häufig“) hinzugefügt entsprechend der höchsten Inzidenz in einer der großen klinischen Studien und wurden nur in die Tabelle aufgenommen, wenn sie **zusätzlich** zu denen bei Xeloda Monotherapie oder in **größerer Häufigkeit** als bei Xeloda Monotherapie beobachtet wurden (siehe Tabelle 4). Nebenwirkungen, die in der Xeloda Kombinationstherapie gelegentlich berichtet wurden, entsprechen denjenigen, die auch für die Xeloda Monotherapie oder die Monotherapie des Kombinationspartners – in der Literatur und/oder in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – berichtet wurden.

Einige dieser Nebenwirkungen werden häufig bei Anwendung des Kombinationspartners beobachtet, z. B. periphere sensorische Neuropathie bei Docetaxel oder Oxaliplatin oder Hypertonie bei Bevacizumab. Eine Verstärkung durch die Xeloda Therapie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Erfahrungen nach der Markteinführung

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung beobachtet:

- Sehr selten: Tränenkanal-Stenose
- Sehr selten: Während klinischer Studien und nach Markteinführung wurde über Leberversagen und cholestathe Hepatitis berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hand-Fuß-Syndrom

(siehe Abschnitt 4.4):

Bei einer Capecitabin-Dosis von 1250 mg/m² zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in Studien zur Capecitabin-Monotherapie, die Studien zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung des Mammakarzinoms umfassten, Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53 – 60 % beobachtet. Im Capecitabin/Docetaxel-Arm zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63 %. Bei einer Capecitabin-Dosis von 1000 mg/m² zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 22 – 30 % beobachtet.

Eine Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade bei 1788 (47 %) der Patienten nach einer medianen Zeit von 155 Tagen (95 % K.I. 135 – 187) nach Beginn der Capecitabin-Behandlung aufgetreten waren. Bei Verknüpfung aller Studien waren die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Hand-Fuß-Syndrom zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), verringerte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg), er

Tabelle 4 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die von Patienten unter Xeloda Monotherapie berichtet wurden

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade	Gelegentlich Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3 – 4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Herpes-Virusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege	Sepsis, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, orale Candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Pilzinfektion, Infektion, Zahnabszess
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	–	–	Lipom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	Neutropenie, Anämie	Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Erhöhung der <i>International Normalized Ratio</i> (INR)/Prothrombinzeit verlängert
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Dehydrierung, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme	Diabetes, Hypokaliämie, Appetitstörung, Unterernährung, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Schlaflosigkeit, Depression	Verwirrtheit, Panikattacken, gedrückte Stimmung, verminderte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	–	Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens	Aphasie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	–	Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung	Reduzierte Sehschärfe, Doppelsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	–	Vertigo, Ohrenscherzen
Herzkrankungen	–	–	Instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Sinustachykardie, Palpitationen
Gefäßkrankungen	–	Thrombophlebitis	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Punktblutungen, Hypotonie, Hitzewallungen, peripheres Kältegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	Dyspnö, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö	Lungenembolie, Pneumothorax, Hämoptysie, Asthma, Belastungsdyspnö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen	Gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit	Darmverschluss, Aszites, Enteritis, Gastritis, Dysphagie, Unterbauchbeschwerden, Ösophagitis, Unwohlsein im Bauch, Gastroösophagusreflex, Kolitis, Blut im Stuhl
Leber- und Gallenerkrankungen	–	Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte	Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmoplantares Erythrodyssäthesie Syndrom	Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen	Hautgeschwüre, Rötung, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	–	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie	Gelenkschwellung, Knochenschmerzen, Gesichtsschmerz, Skelettmuskelsteifheit, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Hydronephrose, Harninkontinenz, Hämaturie, Nokturie, Erhöhung des Kreatinin im Blut
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	Vaginalblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit, Asthenie	Pyrexie, Lethargie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen	Ödem, Schüttelfrost, grippeartiges Krankheitsgefühl, Rigor, erhöhte Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	–	Blasenbildung, Überdosierung

Tabelle 5 Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Xeloda in Kombinationstherapie behandelt wurden (**zusätzliche** oder **häufigere Nebenwirkungen** gegenüber Xeloda Monotherapie)

Körpersystem	Sehr häufig Alle Schweregrade	Häufig Alle Schweregrade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	–	Herpes zoster, Infektionen der Harnwege, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Influenza, Infektionen*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie*, Leukopenie*, Anämie*, neutropenisches Fieber*, Thrombozytopenie	Knochenmarkdepression, febrile Neutropenie*
Erkrankungen des Immunsystems	–	Hypersensitivität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	–	Schlafstörungen, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Geschmacksveränderungen, Parästhesie und Dysästhesie, periphere Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen	Neurotoxizität, Tremor, Neuralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen
Augenerkrankungen	Erhöhte Tränensekretion	Sehstörungen, trockene Augen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	–	Tinnitus, Hörschwäche
Herzkrankungen	–	Vorhofflimmern, Herzischämie/ Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	Ödeme an den unteren Extremitäten, Hypertonie, Embolie* und Thrombose	Flushing, Hypotonie, hypertensive Krisen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Halsschmerzen, Pharynxdysästhesie	Schluckauf, Pharyngolaryngealschmerzen, Dysphonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Dyspepsie	Blutungen im oberen Bauchbereich, Mundulzerationen, Gastritis, Spannungsgefühl im Bauch, Refluxgastroösophagitis, Mundschmerzen, Dysphagie, Rektalblutungen, Unterbauchbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	–	Abweichende Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Nagelstörungen	Hyperhidrose, erythematöse Rötung, Urtikaria, nächtliches Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	Hämaturie, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatininclearance
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie, Schwäche, Lethargie*	Mukositis, Gliederschmerzen, Schmerzen, Temperaturempfindlichkeit, Schüttelfrost, Brustschmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	–	Kontusion

+ Jedem Term liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen aller Schweregrade zugrunde. Den Termen, die mit einem „+“ markiert sind, liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 – 4 zugrunde. Die

höhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen, erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht sowie guter ECOG-Performance-Status zu Behandlungsbeginn (0 versus \geq 1).

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4):

Xeloda kann eine Diarrhö hervorrufen, was bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet wurde.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, eine Diarrhö zu

entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht. Folgende Kovariate waren statistisch signifikant mit einem erniedrigten Risiko verbunden, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1 · kg) und erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen.

Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4):

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 (siehe Seite 5) und 5 (siehe oben) beschriebenen Nebenwirkungen waren, basierend auf einer gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien mit 949 Patienten (2 Phase-III- und 5 Phase-II-

Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom und metastasierten Mammakarzinom), die folgenden Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden: Kardiomyopathie, Herzversagen, plötzlicher Herztod und ventrikuläre Extrasystolen.

Enzephalopathie:

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 (siehe Seite 5) und 5 (siehe links) beschriebenen Nebenwirkungen und basierend auf der oben genannten gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien war auch eine Enzephalopathie mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Xeloda Monotherapie verbunden.

d. Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda als Monotherapie bzw. in Kombination mit Docetaxel behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen sowie behandlungsbedingter schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten unter 60 Jahren. Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Xeloda plus Docetaxel behandelt wurden, setzten die Therapie auch vermehrt aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, verglichen mit Patienten unter 60 Jahren.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien ein höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen) statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien das weibliche Geschlecht statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2):

Eine Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion bei Behandlungsbeginn, die mit Xeloda in Monotherapie beim Kolorektalkarzinom behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (36 % bei Patienten ohne beeinträchtigte Nierenfunktion [n = 268] versus 41 % bei Patienten mit leicht [n = 257] bzw. 54 % bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion [n = 59] (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion musste die Dosis häufiger reduziert werden (44 %) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (33 % bzw. 32 %) und die Behandlung musste häufiger vorzeitig abgebrochen werden (21 % Therapieabbrüche während der ersten beiden Behandlungszyklen) als bei Patienten ohne bzw. mit leicht beeinträchtigter Nierenfunktion (5 % und 8 %).

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, gastrointestina-

le Irritation und Blutungen sowie Knochenmarksdepression. Die medizinische Behandlung einer Überdosierung sollte die üblichen therapeutischen und supportiven Interventionen umfassen, die darauf zielen, die vorhandenen klinischen Manifestationen zu korrigieren und deren mögliche Komplikationen zu verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum (Antimetabolit),
ATC-Code: L01BC06

Capecitabin ist ein nicht zytotoxisches Fluoropyrimidincarbamat, das als eine oral eingenommene Vorstufe der zytotoxischen Substanz 5-Fluorouracil (5-FU) seine Wirkung entfaltet. Capecitabin wird über mehrere enzymatische Schritte aktiviert (siehe Abschnitt 5.2). Das Enzym, das in die abschließende Umwandlung zu 5-FU eingebunden ist, Thymidin-Phosphorylase (ThyPase), kommt sowohl in Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe vor, in letzterem üblicherweise jedoch in geringerer Konzentration. In Heterotransplantatmodellen humaner Karzinome zeigte Capecitabin in Kombination mit Docetaxel einen synergistischen Effekt, der auf die Hochregulierung der Thymidinphosphorylase durch Docetaxel zurückgeführt werden könnte.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass es durch die Metabolisierung von 5-FU im anabolischen Stoffwechselfeld zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridyldisäure zu Thymidylsäure kommt, wodurch die Synthese der Desoxyribonucleinsäure (DNS) beeinflusst wird. Der Einbau von 5-FU führt weiter zu einer Inhibierung der RNS- und Protein-Synthese. Da DNS und RNS für Zellteilung und -wachstum unerlässlich sind, beruht die Wirkung von 5-FU möglicherweise darauf, einen Thymidinmangel zu bewirken, der unbalanciertes Zellwachstum und Zelltod hervorruft. Am stärksten treffen die Auswirkungen des DNS- und RNS-Mangels jene Zellen, die schneller proliferieren und 5-FU schneller metabolisieren.

Kolon- und Kolorektalkarzinom:

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms mit Xeloda
Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) stützen die Anwendung von Xeloda in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms (XACT-Studie, M66001). In dieser Studie wurden 1987 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) oder 5-FU und Leucovorin (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage über 24 Wochen) zugeteilt. Xeloda war in der *Per-Protokoll*-Population hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens mindestens gleichwertig zu intravenösem 5-FU/LV (Hazard-Ratio 0,92; 95 %-Konfidenzintervall [K.I.] 0,80 – 1,06). In der gesamten randomisierten Population ergab die Prüfung auf einen Unterschied zwischen Xeloda und 5-FU/LV hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens Hazard-Ratios von 0,88 (95 %-K.I. 0,77 – 1,01; p = 0,068) bzw. 0,86 (95 %-K.I. 0,74 – 1,01; p = 0,060). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 6,9 Jahre. Die Überlegenheit von Xeloda gegenüber 5-FU (als Bolus)/LV konnte in einer im Voraus geplanten, multivariaten Cox-Analyse gezeigt werden. Im statistischen Analysenplan wurden die folgenden Faktoren zum Einschluss in das Modell

spezifiziert: Alter, Zeitraum zwischen Operation und Randomisierung, Geschlecht, CEA-Ausgangswerte, Lymphknotenbefall vor Behandlungsbeginn und Land. Xeloda erwies sich 5-FU/LV als überlegen, sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,849; 95 %-K.I. 0,739 – 0,976; p = 0,0212) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,828; 95 %-K.I. 0,705 – 0,971; p = 0,0203). Gegenwärtig liegen keine Daten zur Anwendung von Xeloda in Kombination mit anderen Chemotherapeutika zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms vor.

Xeloda Monotherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien (SO14695, SO14796) stützen die Anwendung von Xeloda in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In diesen Studien wurden 603 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Xeloda zugeteilt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen). 604 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU und Leucovorin zugeteilt (Mayo-Schema: 20 mg/m² Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m² 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage). Die objektive Gesamtsprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 25,7 % (Xeloda) gegenüber 16,7 % (Mayo-Schema); p < 0,0002. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 140 Tage (Xeloda) gegenüber 144 Tagen (Mayo-Schema). Die mittlere Überlebensrate betrug 392 Tage (Xeloda) gegenüber 391 Tagen (Mayo-Schema). Gegenwärtig stehen keine Vergleichsdaten zur Verfügung bezüglich einer Xeloda Monotherapie beim Kolorektalkarzinom im Vergleich zu kombinierten *First-line*-Therapien.

First-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16966) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin oder mit Oxaliplatin und Bevacizumab in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Einem initialen 2-armigen Teil, in dem 634 Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX oder FOLFOX-4, zugeteilt wurden, und einem nachfolgenden 2 x 2 faktoriellen Teil, in dem 1401 Patienten vier verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX plus Placebo, FOLFOX-4 plus Placebo, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab, zugeteilt wurden. Zum Behandlungsschema siehe Tabelle 6 auf Seite 8.

Im Gesamtvergleich wurde in der auswertbaren Patientenpopulation und in der *Intent-to-Treat*-Population hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Nichtunterlegenheit der XELOX-Arme gegenüber den FOLFOX-4-Armen gezeigt (siehe Tabelle 7 auf Seite 8). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 7 auf Seite 8). Nach einer zuvor festgelegten explorativen Analyse wurde XELOX plus Bevacizumab mit FOLFOX-4 plus Bevacizumab verglichen. In diesem Subgruppenvergleich waren XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens ähnlich (Hazard Ratio 1,01; 97,5%-K.I. 0,84 – 1,22). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der

Intent-to-treat-Population im Median 1,5 Jahre. In Tabelle 7 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach einem weiteren Jahr der Nachverfolgung enthalten. Die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens bestätigte jedoch nicht die Ergebnisse der generellen Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Die Hazard Ratio von XELOX im Vergleich zu FOLFOX-4 betrug 1,24 mit einem 97,5 %K.I. von 1,07 – 1,44. Obwohl Sensitivitätsanalysen zeigen, dass Unterschiede im Behandlungsplan und im Zeitpunkt der Tumorbewertung die *On-treatment*-Auswertung des progressionsfreien Überlebens beeinflussen, konnte keine vollständige Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden.

Die Daten einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage), einer *Second-line*-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m² am Tag 1) und aus einer *Third-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m² am Tag 1) (XELIRI) und einer *Second-line*-Behandlung mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m² am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen angewendet. In der *First-line*-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der *Intent-to-Treat*-Population 5,8 Monate (95 %-K.I. 5,1 – 6,2 Monate) bei Xeloda Monotherapie und 7,8 Monate (95 %-K.I. 7,0 – 8,3 Monate; p = 0,0002) für XELIRI.

Die Daten einer Zwischenauswertung einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Xeloda in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m² über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der *First-line*-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 115 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Irinotecan (XELIRI) und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (800 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m² als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Insgesamt 118 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin und Bevacizumab zugeteilt: Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m² als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). Das progressionsfreie Überleben betrug nach 6 Monaten in der *Intent-to-Treat*-Population 80 % für XELIRI plus Bevacizumab, gegenüber 74 % für XELOX plus Bevacizumab. Die Gesamt-Ansprechrate (vollständiges Ansprechen plus teilweises Ansprechen) betrug 45 % für XELOX plus Bevacizumab, gegenüber 47 % für XELIRI plus Bevacizumab.

Tabelle 6 Behandlungsschema in Studie NO16966 zum metastasierten Kolorektalkarzinom

	Behandlung	Anfangsdosis	Behandlungsschema
FOLFOX-4 oder FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 2 Wochen
	Leucovorin	200 mg/m ² i.v. 2 Std.	Leucovorin am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, gefolgt von 600 mg/m ² i.v. 22 Std.	5-Fluorouracil i.v. bolus/infusion, jeweils am Tag 1 und 2, alle 2 Wochen
	Placebo oder Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30 – 90 min	Tag 1, vor FOLFOX-4, alle 2 Wochen
XELOX oder XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 Std.	Oxaliplatin am Tag 1, alle 3 Wochen
	Capecitabin	1000 mg/m ² oral zweimal täglich	Capecitabin oral zweimal täglich über 2 Wochen (gefolgt von 1 Woche Therapiepause)
	Placebo oder Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30 – 90 min	Tag 1, vor XELOX, alle 3 Wochen
5-Fluorouracil: i.v. Bolusinjektion sofort nach Leucovorin			

Tabelle 7 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16966

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX/ XELOX + P/ XELOX + BV (EPP* : n = 967; ITT** : n = 1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP* : n = 937; ITT** : n = 1017)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
AUSWERTUNG NACH 1 WEITEREN JAHR NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (97,5 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Gesamtüberleben			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = auswertbare Patientenpopulation; **ITT = Intent-to-Treat-Population.

Tabelle 8 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16967

PRIMÄRAUSWERTUNG			
	XELOX (PPP* : n = 251; ITT** : n = 313)	FOLFOX-4 (PPP* : n = 252; ITT** : n = 314)	
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
AUSWERTUNG NACH WEITEREN 6 MONATEN NACHVERFOLGUNG			
Population	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage)		HR (95 %-K.I.)
Parameter: Progressionsfreies Überleben			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Gesamtüberleben			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP = Per-Protokoll-Population; **ITT = Intent-to-Treat-Population

Second-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16967) stützen die Anwendung von Xeloda in Kombination mit Oxaliplatin in der Second-line-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In dieser Studie wurden 627 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor als First-line-Therapie Irinotecan in Kombination mit einem Fluoropyrimidinschema erhalten hatten, randomisiert einer Behandlung mit XELOX oder FOLFOX-4 zugeteilt. Bezüglich der Dosierung von XELOX und FOLFOX-4 (ohne Hinzugabe von Bevacizumab oder Placebo) siehe Tabelle 6. Es wurde gezeigt, dass XELOX bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der Per-Protokoll-Population und in der Intent-to-Treat-Population gegenüber FOLFOX-4 nicht unterlegen war (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens äquivalent sind (siehe Tabelle 8). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der Intent-to-treat-Population im Median 2,1 Jahre. In Tabelle 8 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach weiteren 6 Monaten der Nachverfolgung enthalten.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

Die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom unterstützen die Anwendung von Xeloda in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (ML17032). In dieser Studie wurden 160 Patienten randomisiert einer Therapie mit Xeloda (1000 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Insgesamt wurden 156 Patienten randomisiert einer Therapie mit 5-FU (800 mg/m² täglich, Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5 alle 3 Wochen) und Cisplatin (80 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen) zugeteilt. Xeloda in Kombination mit Cisplatin war in der Per-Protokoll-Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Therapie mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin nicht unterlegen (Hazard-Ratio 0,81; 95 % K.I. 0,63 – 1,04). Der Median für das progressionsfreie Überleben betrug 5,6 Monate für Xeloda + Cisplatin gegenüber 5,0 Monate für 5-FU + Cisplatin. Die Hazard-Ratio für die Überlebensdauer (Gesamtüberleben) war ähnlich derjenigen für das progressionsfreie Überleben (Hazard-Ratio 0,85; 95 % K.I. 0,64 – 1,13). Die Überlebensdauer betrug im Median 10,5 Monate (Xeloda + Cisplatin) gegenüber 9,3 Monate (5-FU + Cisplatin).

Die Daten einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie zum Vergleich von Capecitabin mit 5-FU bzw. Oxaliplatin mit Cisplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom (REAL-2) unterstützen die Anwendung von Xeloda in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. In dieser Studie wurden 1002 Patienten in einem 2 x 2 faktoriellen Design in einen der folgenden 4 Behandlungsarme randomisiert:

- ECF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- ECX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m² als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).

- EOF: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zwei-stündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m² täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
- EOX: Epirubicin (50 mg/m² als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m² als zwei-stündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Xeloda (625 mg/m² zweimal täglich fortdauernd).

Die primären Wirksamkeitsanalysen in der *Per-Protokoll*-Population zeigten hinsichtlich des Gesamtüberlebens Nichtunterlegenheit von Capecitabin gegenüber den 5-FU-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,86; 95 % K.I. 0,8 – 0,99) und von Oxaliplatin gegenüber den Cisplatin-haltigen Behandlungsschemata (Hazard Ratio 0,92; 95 % K.I. 0,80 – 1,1). Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,9 Monate bei Anwendung einer Capecitabin-haltigen Therapie und 9,6 Monate bei Anwendung einer 5-FU-haltigen Therapie. Das Gesamtüberleben betrug im Median 10,0 Monate bei Anwendung einer Cisplatin-haltigen Therapie und 10,4 Monate bei Anwendung einer Oxaliplatin-haltigen Therapie.

Xeloda wurde außerdem in Kombination mit Oxaliplatin zur Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms angewendet. Studien mit Xeloda Monotherapie weisen auf eine Aktivität von Xeloda beim fortgeschrittenen Magenkarzinom hin.

Kolon-, Kolorektal- und fortgeschrittenes Magenkarzinom: Metaanalyse

Eine Metaanalyse von sechs klinischen Studien (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stützt die Verwendung von Xeloda anstelle von 5-FU in der Mono- und Kombinationstherapie gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Die gepoolte Auswertung umfasst 3097 Patienten, die mit Xeloda haltigen Therapieschemata, und 3074 Patienten, die mit 5-FU-haltigen Therapieschemata behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 703 Tage (95 % K.I.: 671 – 743) bei Patienten mit Xeloda haltigen Therapieschemata und 683 Tage (95 % K.I.: 648 – 715) bei Patienten mit 5-FU haltigen Therapieschemata. Die Hazard Ratio des Gesamtüberlebens betrug 0,96 (95 % K.I.: 0,90 – 1,02) und weist auf die Äquivalenz der Xeloda haltigen und der 5-FU-haltigen Therapieschemata hin.

Mammakarzinom:

Kombinationstherapie mit Xeloda und Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Xeloda in Kombination mit Docetaxel bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthrazyklin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Xeloda (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) plus Docetaxel (75 mg/m² als ein-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m² als ein-stündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination höher (p = 0,0126). Das mediane Überleben betrug 442 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der ge-

samten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 29,7 % (Docetaxel allein); p = 0,0058. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Xeloda/Docetaxel-Kombination länger (p < 0,0001). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Xeloda + Docetaxel) gegenüber 128 Tagen (Docetaxel allein).

Xeloda Monotherapie nach Versagen von Taxanen und einer Anthrazyklin-enthaltenden Chemotherapie, und wenn eine Anthrazyklin-Therapie nicht indiziert ist

Die Daten zweier multizentrischer Phase-II-Studien stützen den Einsatz einer Monotherapie mit Xeloda bei der Behandlung von Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder bei denen eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen nicht angezeigt ist. In diesen Studien wurden insgesamt 236 Patientinnen mit Xeloda behandelt (1250 mg/m² zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause). Die objektiven Gesamtansprechraten (Bewertung des Untersuchungsleiters) betragen 20 % (erste Studie) und 25 % (zweite Studie). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 93 bzw. 98 Tage. Die mittlere Überlebensrate betrug 384 bzw. 373 Tage.

Alle Indikationen:

Eine Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Xeloda als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Patienten mit Xeloda, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein längeres Gesamtüberleben hatten als Patienten, die kein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten: medianes Gesamtüberleben 29,0 Monate (95 %-K.I. 26,0; 31,6) gegenüber 15,9 Monaten (95 %-K.I. 15,0; 17,0), mit einer Hazard Ratio von 0,59 (95 %-K.I. 0,54; 0,64).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502 bis 3514 mg/m²/Tag untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) waren am Tag 1 ähnlich wie am Tag 14. Die AUC von 5-FU war am Tag 14 um 30 % bis 35 % höher. Aufgrund einer nicht linearen Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten verringert eine Dosisreduktion von Capecitabin die systemische Verfügbarkeit von 5-FU stärker als dies bei einer Dosisproportionalität zu erwarten wäre.

Resorption: Nach oraler Gabe wird Capecitabin schnell und umfassend resorbiert und danach umfassend zu den Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR umgewandelt. Eine Einnahme mit der Nahrung verringert zwar die Geschwindigkeit der Capecitabin-Resorption; dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf die AUC für 5'-DFUR und auf die AUC des Folgemetaboliten 5-FU. Bei einer am Tag 14 mit der Nahrung aufgenommenen Dosis von 1250mg/m² betragen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max} in µg/ml) für Capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 sowie 5,46. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max} in Stunden) betrug 1,50; 2,00; 2,00 sowie 3,34. Die AUC_{0-∞} Werte in µg · h/ml betragen 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 sowie 36,3.

Proteinbindung: *In-vitro*-Untersuchungen mit menschlichem Plasma haben gezeigt, dass Capecitabin zu 54 %, 5'-DFCR zu 10 %, 5'-DFUR zu 62 % und 5-FU zu 10 % an Eiweiß, vornehmlich an Albumin, gebunden werden.

Metabolismus: Capecitabin wird zuerst durch die hepatische Carboxylesterase zu 5'-DFCR metabolisiert, welches dann durch die Cytidin-Deaminase, die vornehmlich in der Leber und im Tumorgewebe lokalisiert ist, zu 5'-DFUR umgewandelt wird. Die weitere katalytische Aktivierung von 5'-DFUR erfolgt dann durch die Thymidin-Phosphorylase (ThyPase). Die Enzyme, die in die katalytische Aktivierung involviert sind, finden sich sowohl im Tumorgewebe als auch in gesundem Gewebe, dort jedoch üblicherweise in geringerer Konzentration. Die stufenweise enzymatische Biotransformation von Capecitabin zu 5-FU führt zu höheren Konzentrationen von 5-FU im Tumorgewebe. Im Falle kolorektaler Tumoren scheint die Bildung von 5-FU zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein. Nach oraler Gabe von Capecitabin an Patienten mit Kolorektalkarzinom betrug das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im kolorektalen Tumor zu der im angrenzenden Gewebe 3,2 (Bereich 0,9 bis 8,0). Das Verhältnis der 5-FU-Konzentration im Tumor zu der im Plasma betrug 21,4 (3,9 bis 59,9, n = 8), wohingegen das Verhältnis im gesunden Gewebe zu dem im Plasma mit 8,9 bestimmt wurde (3,0 bis 25,8, n = 8). Aus der Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität ging hervor, dass diese im primären kolorektalen Tumorgewebe viermal so groß war wie im angrenzenden gesunden Gewebe. Nach immunhistochemischen Studien scheint die Thymidin-Phosphorylase zum großen Teil in tumoralen Stromazellen lokalisiert zu sein.

5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluorouridopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die β-Ureido-Propionase FUPA zu α-Fluoro-β-alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Elimination: Die Eliminationshalbwertszeiten (t_{1/2} in Stunden) für Capecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU und FBAL betragen 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 sowie 3,23. Capecitabin und seine Metaboliten werden vorwiegend mit dem Urin ausgeschieden. 95,5 % der verabreichten Dosis wurden im Urin wiedergefunden, wobei FBAL der Hauptmetabolit ist (57 % der Dosis). Ungefähr 3 % der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Faeces ist minimal (2,6 %).

Kombinationstherapie: Phase-I-Studien, die die Auswirkungen von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel und umgekehrt untersuchten, zeigten keinen Effekt von Xeloda auf die Pharmakokinetik von Docetaxel oder Paclitaxel (C_{max} und AUC) und keinen Effekt von Docetaxel oder Paclitaxel auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen: Nach Xeloda Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2 x 1250 mg/m²/Tag wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Geschlecht, Vorhandensein

oder Fehlen von Lebermetastasen vor Behandlungsbeginn, Karnofsky-Performance-Status, Gesamtbilirubin, Serumalbumin, ASAT und ALAT hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR, 5-FU und FBAL.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen aufgrund von Lebermetastasen: Gemäß einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung aufgrund von Lebermetastasen kann die Bioverfügbarkeit von Capecitabin und die 5-FU-Exposition im Vergleich zu Patienten ohne Leberfunktionsstörung erhöht sein. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Aufgrund einer Pharmakokinetikstudie bei Krebspatienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung gibt es keinen Beweis für eine Auswirkung der Kreatinin-Clearance auf die Pharmakokinetik von Capecitabin und 5-FU. Es wurde gefunden, dass die Kreatinin-Clearance die systemische Exposition an 5'-DFUR und FBAL beeinflusst (Zunahme der AUC um 35 % bzw. 114 %, wenn sich die Kreatinin-Clearance um 50 % erniedrigt). FBAL ist ein Metabolit ohne antiproliferative Aktivität.

Ältere Patienten: Nach den Ergebnissen populationspharmakokinetischer Analysen, die Patienten in einem breiten Altersbereich (27 bis 86 Jahre) und 234 Patienten (46 %) mit einem Alter von mindestens 65 Jahren umfasste, hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von 5'-DFUR und 5-FU. Die AUC von FBAL nahm mit dem Alter zu (eine 20 %ige Zunahme im Alter hat eine 15 %ige Zunahme der AUC von FBAL zur Folge). Diese Zunahme beruht wahrscheinlich auf einer Veränderung der Nierenfunktion.

Ethnische Faktoren: Nach oraler Gabe von 825 mg/ m² Capecitabin zweimal täglich über 14 Tage hatten japanische Patienten (n = 18) eine um ca. 36 % niedrigere C_{max} und eine um 24 % niedrigere AUC für Capecitabin als kaukasische Patienten (n = 22). Die japanischen Patienten hatten ebenso eine um ca. 25 % niedrigere C_{max} und eine um 34 % niedrigere AUC für FBAL als kaukasische Patienten. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unbekannt. Hinsichtlich der Plasmaspiegel anderer Metaboliten (5'-DFUR, 5'-DFUR und 5-FU) traten keine signifikanten Unterschiede auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit täglicher Verabreichung kam es bei wiederholter Gabe von Capecitabin beim Cynomolgus-Affen und bei Mäusen zu den für Fluoropyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm-Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z. B. PR- und QT-Intervall-Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe (1379 mg/m²/Tag) beobachtet.

Eine Karzinogenitätsstudie über zwei Jahre an der Maus ergab keinen Hinweis auf eine Karzinogenität von Capecitabin.

Während Routine-Fertilitätsstudien führte die Gabe von Capecitabin bei weiblichen Mäusen zu eingeschränkter Fertilität; dieser Befund war jedoch nach

einem behandlungsfreien Intervall reversibel. Zusätzlich traten während einer 13-wöchigen Studie an männlichen Mäusen atrophische und degenerative Veränderungen an den Reproduktionsorganen auf; dieser Befund war jedoch nach einem behandlungsfreien Intervall reversibel.

In Studien zur Embryotoxizität und Teratogenität an Mäusen wurden dosisabhängig vermehrt Fruchtresorptionen und teratogene Veränderungen beobachtet. Bei Affen kam es bei hohen Dosen zu Aborten und Embryoletalität; Zeichen für eine Teratogenität ergaben sich jedoch nicht.

Capecitabin wirkte *in vitro* bei Bakterien (Ames Test) oder Säugerzellen (Chinesischer Hamster V79/HPRT Genmutationstest) nicht mutagen. Wie andere Nukleosidanaloga (d. h. 5-FU) erwies sich Capecitabin jedoch bei humanen Lymphozyten (*in vitro*) als klastogen und ein positiver Trend zeigte sich bei Maus-Knochenmark-Micronukleustests (*in vivo*).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
wasserfreie Lactose,
Croscarmellose-Natrium,
Hypromellose,
mikrokristalline Cellulose,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Hypromellose,
Titanioxid (E 171),
Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E 172),
Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beschaffenheit: PVC/PVDC Blister

Xeloda 150 mg Filmtabletten
Inhalt: 60 Filmtabletten (6 Blister zu je 10 Tabletten)

Xeloda 500 mg Filmtabletten
Inhalt: 120 Filmtabletten (12 Blister zu je 10 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Xeloda 150 mg Filmtabletten
EU/1/00/163/001

Xeloda 500 mg Filmtabletten
EU/1/00/163/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Februar 2001

Datum der Verlängerung der Zulassung:
02. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.