

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeloda 150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

150 mg Capecitabin

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Xeloda ist als *first-line* Monotherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

### 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.

#### Dosierungsempfehlung:

Die empfohlene Dosis beträgt 1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2500 mg/m<sup>2</sup>) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Die Xeloda Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser geschluckt werden. Die Behandlung mit Xeloda soll abgebrochen werden, falls eine Progredienz der Erkrankung oder nicht mehr tolerierbare Nebenwirkungen beobachtet werden.

#### Xeloda Dosisberechnung nach Körperoberfläche

Dosierung 1250 mg/m <sup>2</sup>		Anzahl der Tabletten pro Einnahme morgens		Anzahl der Tabletten pro Einnahme abends	
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
<1.26	1500	-	3	-	3
1.27 - 1.38	1650	1	3	1	3
1.39 - 1.52	1800	2	3	2	3
1.53 - 1.66	2000	-	4	-	4
1.67 - 1.78	2150	1	4	1	4
1.79 - 1.92	2300	2	4	2	4

1.93 - 2.06	2500	-	5	-	5
2.07 - 2.18	2650	1	5	1	5
> 2.19	2800	2	5	2	5

## Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:

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. Wenn eine Einnahme von Xeloda aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, soll sie weder ersetzt noch nachgeholt werden, sondern der Patient sollte mit dem geplanten Behandlungszyklus fortfahren. Je nach Schweregrad der Nebenwirkungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:

<b>Toxizität NCIC Grad*</b>	<b>Während des Therapieverlaufs</b>	<b>Dosisanpassung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)</b>
• <i>Grad 1</i>	Höhe der Dosis beibehalten	Höhe der Dosis beibehalten
• <i>Grad 2</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	100%
- zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	75%
- drittes Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	50%
- viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	
• <i>Grad 3</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	75%
- zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	50%
- drittes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	
• <i>Grad 4</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen <i>Oder</i> 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%

\*Es wurden außer beim Hand-Fuß-Syndrom die allgemeinen Nebenwirkungskriterien des

National Cancer Institute of Canada verwendet.

#### 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 [Cockroft und Gault]). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Startdosis empfohlen. 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 obenstehenden Tabelle angeführt.

Kinder (unter 18 Jahren): Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Xeloda bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor.

Ältere Patienten: Eine Anpassung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten ( $>80$  Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren. Eine sorgfältige Überwachung älterer Patienten wird empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Capecitabin, Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- 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),
- gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zu den *dosislimitierenden Nebenwirkungen* gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodyästhesie). Die meisten unerwünschten Ereignisse sind reversibel

und erfordern kein endgültiges Abbrechen der Therapie, obwohl die Dosierung möglicherweise unterbrochen oder reduziert werden muß.

*Diarrhö:* Xeloda kann das Auftreten von Diarrhö induzieren, die bei 48 % der Patienten beobachtet wurde. 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  $\geq 10$  Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Wenn eine Grad 2, 3 oder 4 Diarrhö auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda sofort unterbrochen werden bis zum Verschwinden oder bis zur Abnahme der Diarrhö auf Grad 1. Nach einer Grad 3 oder 4 Diarrhö sollten die nachfolgenden Xeloda-Dosen reduziert werden, oder die Therapie soll endgültig abgebrochen werden (Grad 4).

*Hand-Fuß-Syndrom* (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodyssästhesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, 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, Geschwürbildung, 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.

*Kardiotoxizität.* Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluorinierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht. Diese unerwünschten Ereignisse 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. Nebenwirkungen).

*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 Nebenwirkungen).

*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 Nebenwirkungen).

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

*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 Leberfunktionsstörung 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 oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminotransferasen (ALT, AST) von 2,5 mal der oberen Grenze des Normalbereiches auftreten. Die Behandlung kann wiederaufgenommen werden, wenn diese Erhöhungen vollständig zurückgehen oder in ihrer Intensität auf den Grad 1 abnehmen.

*Beeinträchtigung der Nierenfunktion:* Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

*Kumarin-Antikoagulantien:* Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Xeloda gleichzeitig mit Kumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocumon als Antikoagulantien erhielten. Der Mechanismus der Wechselwirkung mit Kumarinderivat-Antikoagulantien ist unklar. Diese Erscheinungen 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. Patienten, die Kumarinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Xeloda erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden.

*Phenytoin:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Xeloda mit Phenytoin wurde über erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen 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: die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Xeloda in der intermittierenden Dosierung bei  $3000 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ; sie betrug hingegen nur  $2000 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  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 potentiell tödlich. Daher darf Xeloda nicht zusammen mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

*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:* In In-vitro-Untersuchungen hatten Capecitabin und seine Metaboliten bei einer Konzentration von 100 µmol/l keine signifikante Auswirkung auf die Aktivität der menschlichen hepatischen mikrosomalen P-450 Isoenzyme 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4.

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

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. Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Absorptionsrate von Capecitabin (siehe 5.2).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Xeloda liegen nicht vor; es ist jedoch davon auszugehen, daß die Verabreichung von Xeloda während der Schwangerschaft zur Schädigung des Feten führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Xeloda zu Embryoletalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluorpyrimidin-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 Feten 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 das Bedienen von Maschinen**

Xeloda kann Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit verursachen. Dadurch kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen, über die in zwei Phase-III-Studien beim Kolorektalkarzinom berichtet wurde (596 Patienten), waren gastrointestinale Störungen, besonders Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis, und Hand-Fuß-Syndrom. Das Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodyssästhesie) ist durch Taubheitsgefühl, Dysästhesien/Parästhesien, Kribbeln, schmerzlose oder schmerzhafte Schwellung oder Erythem, Schuppung, Blasenbildung oder starke Schmerzen gekennzeichnet. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1000) und sehr selten (<1/10.000, einschließlich Einzelfallberichte).



### *Magen-Darm-Trakt*

Sehr häufig: Diarrhö (48 %, schwerwiegend 13 %), Übelkeit (38 %, schwerwiegend 3 %), Erbrechen (23 %, schwerwiegend 3 %), Bauchschmerzen (11 %, schwerwiegend 3 %) und Stomatitis (24 %, schwerwiegend 2 %).

Häufig: Verstopfung (7 %, schwerwiegend 0,3 %), Dyspepsie (5 %, schwerwiegend 0,2 %), Oberbauchbeschwerden (6 %, schwerwiegend 1 %), Mundtrockenheit (4 %), Flatulenz (4 %) und dünner Stuhl (3 %).

Selten: Ereignisse, die sich auf eine Entzündung/Ulzeration der Mukosa zurückführen lassen, wie z. B. Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis, Kolitis und gastrointestinale Blutungen.

### *Haut*

Sehr häufig: Hand-Fuß-Syndrom oder palmoplantare Erythrodyssästhesie (53 %, schwerwiegend 17 %), Dermatitis (10 %, schwerwiegend 0,2 %).

Häufig: Alopezie (6 %), trockene Haut (7 %, schwerwiegend 0,2 %), erythematöse Rötung (5 %, schwerwiegend 0,2 %), Hyperpigmentierung der Haut (4 %, schwerwiegend 0,2 %), Pruritus (3 %, schwerwiegend 0,3 %), Nagelstörungen (3 %) und örtlich begrenzte Exfoliation (2 %).

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Radiation-Recall-Phänomen, Onycholyse, spröde Nägel, Nagelverfärbung, Nageldystrophie und Hautfissuren.

### *Allgemeinreaktionen*

Sehr häufig: Abgeschlagenheit (21 %, schwerwiegend 1,2 %).

Häufig: Fieber (8 %, schwerwiegend 0,2 %), Schwäche (7 %, schwerwiegend 0,5 %), Asthenie (4 %, schwerwiegend 0,5 %), Lethargie (3 %, schwerwiegend 0,2 %) und Gliederschmerzen (3 %).

### *Neurologische Nebenwirkungen*

Häufig: Kopfschmerzen (5 %), Parästhesien (3 %), Geschmacksstörungen (5 %), Schwindel (5 %), Schlaflosigkeit (3 %) und Hyperästhesie (2 %). Die Häufigkeit an schwerwiegenden Manifestationen überschreitet jedoch bei keiner dieser Nebenwirkungen 0,3 %. Die Mehrzahl der Parästhesien trat in Zusammenhang mit dem Hand-Fuß-Syndrom auf.

Selten: Enzephalopathie, Konfusion und zerebellare Symptome wie z. B. Ataxie, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen und abnorme Koordination.

### *Herz-Kreislauf-System*

Häufig: Ödeme der unteren Extremitäten (4 %).

Gelegentlich: Brustschmerzen, Angina pectoris, Myokardinfarkt.

Selten: Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Kardiomyopathie, plötzlicher Herztod, Tachykardie, Vorhoffarrhythmien einschließlich Vorhofflimmern, und ventrikuläre Extrasystolen.

### *Leber und Galle*

Selten: abnorme Leberfunktionswerte, Gelbsucht

Sehr selten: Leberinsuffizienz, cholestatische Hepatitis.

### *Hämatologie*

Häufig: Grad 3 oder 4 Laborwertveränderungen (nach NCIC/CTC), Abnahme des Hämoglobins (2 %) und Neutropenie (2 %).

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Knochenmarksdepression und Panzytopenie. Ereignisse, die mit einer Knochenmarksdepression, einem gestörten Immunsystem und/oder einer Schädigung der Mucosa in Zusammenhang stehen, wie z. B. lokale und letale systemische Infektionen (bakterieller, viraler oder fungaler Ätiologie) und Sepsis.

### *Biochemische Laborwertveränderungen*

Sehr häufig: Bilirubinerhöhungen (23 %) vom Grad 3 oder 4 (nach NCIC/CTC).

Häufig: Erhöhungen der alkalischen Phosphatase vom Grad 3 oder 4 (3 %). Hyperglykämie (6 %).

### *Andere*

Sehr häufig: Anorexie (10 %, schwerwiegend 0,5 %).

Häufig: Dehydrierung (4 %, schwerwiegend 1,7 %), Dyspnö (4 %, schwerwiegend 0,2 %), erhöhte Tränensekretion (6 %), Konjunktivitis (3 %), Appetitverlust (7 %), Epistaxis (2 %), Gewichtverlust (3 %), Rückenschmerzen (3 %), Arthralgie (2 %) und Depression (2 %). Die Häufigkeit schwerer Fälle aller dieser unerwünschten Wirkungen überstieg in keinem Fall 0,3 %.

Selten: Brustschmerzen, Myalgien, Augenreizungen, Husten

## **4.9 Überdosierung**

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mucositis, gastrointestinale 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: L01B C

Capecitabin ist ein nicht-zytotoxisches Fluoropyrimidincarbat, 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 Pharmakokinetische Eigenschaften). 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.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß es durch die Metabolisierung von 5-FU im anabolischen Stoffwechselffad zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridylsäure 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.

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien 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 (2510 mg/m<sup>2</sup>/Tag 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/m<sup>2</sup> Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage. Die objektive Gesamtansprechrate 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 im Vergleich zu kombinierten *first-line* Therapien.

Eine Analyse der Daten zur Sicherheit zeigte bei Patienten mit einer vorbestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Erhöhung der Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder 4 (36 % bei Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n=268) gegenüber 41 % bei Patienten mit einer leichten (n=257) bzw. 54 % mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n=59), siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion zeigen eine erhöhte Rate an Dosisreduktionen (44 %) gegenüber Patienten mit keiner oder einer schwachen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (33 % bzw. 32 %) und eine erhöhte Rate an frühzeitigen Therapieabbrüchen (21 % Abbrüche während der ersten beiden Behandlungszyklen, gegenüber 5 % bzw. 8 % bei Patienten ohne oder mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502 bis 3514 mg/m<sup>2</sup>/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 1250 mg/m<sup>2</sup> 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; 2,00 sowie 3,34. Die  $AUC_{0-\infty}$  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 über die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die geschwindigkeitsbestimmend ist, weiter zu den inaktiven Metaboliten Dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>), 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA) und  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) katabolisiert. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

*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 %).

*Pharmakokinetik in speziellen Populationen:* Nach Xeloda-Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2x1250 mg/m<sup>2</sup>/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.

### **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 Fluorpyrimidine 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/m<sup>2</sup>/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 Hilfsstoffe**

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

Filmüberzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172), Talkum.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Entfällt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30 °C lagern

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Beschaffenheit: PVC/PE/PVDC Blister

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

#### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xeloda 500 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

500 mg Capecitabin

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Xeloda ist als *first-line* Monotherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften).

### 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.

#### Dosierungsempfehlung:

Die empfohlene Dosis beträgt  $1250 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von  $2500 \text{ mg/m}^2$ ) über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Die Xeloda Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser geschluckt werden. Die Behandlung mit Xeloda soll abgebrochen werden, falls eine Progredienz der Erkrankung oder nicht mehr tolerierbare Nebenwirkungen beobachtet werden.

#### Xeloda Dosisberechnung nach Körperoberfläche

Dosierung $1250 \text{ mg/m}^2$		Anzahl der Tabletten pro Einnahme morgens		Anzahl der Tabletten pro Einnahme abends	
Körperoberfläche ( $\text{m}^2$ )	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
<1.26	1500	-	3	-	3
1.27 - 1.38	1650	1	3	1	3
1.39 - 1.52	1800	2	3	2	3
1.53 - 1.66	2000	-	4	-	4
1.67 - 1.78	2150	1	4	1	4
1.79 - 1.92	2300	2	4	2	4



1.93 - 2.06	2500	-	5	-	5
2.07 - 2.18	2650	1	5	1	5
> 2.19	2800	2	5	2	5

## Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:

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. Wenn eine Einnahme von Xeloda aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, soll sie weder ersetzt noch nachgeholt werden, sondern der Patient sollte mit dem geplanten Behandlungszyklus fortfahren. Je nach Schweregrad der Nebenwirkungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:

<b>Toxizität NCIC Grad*</b>	<b>Während des Therapieverlaufs</b>	<b>Dosisanpassung für den nächsten Zyklus (% der Startdosis)</b>
• <i>Grad 1</i>	Höhe der Dosis beibehalten	Höhe der Dosis beibehalten
• <i>Grad 2</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	100%
- zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	75%
- drittes Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	50%
- viertes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	
• <i>Grad 3</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	75%
- zweites Auftreten	Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 - 1 erreicht wurde	50%
- drittes Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	
• <i>Grad 4</i>		
- erstmaliges Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen <i>Oder</i> 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%

\*Es wurden außer beim Hand-Fuß-Syndrom die allgemeinen Nebenwirkungskriterien des

National Cancer Institute of Canada verwendet.

#### 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 [Cockroft und Gault]). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Startdosis empfohlen. 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 obenstehenden Tabelle angeführt.

Kinder (unter 18 Jahren): Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Xeloda bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor.

Ältere Patienten: Eine Anpassung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten ( $>80$  Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren. Eine sorgfältige Überwachung älterer Patienten wird empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Capecitabin, Fluorouracil oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- 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),
- gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Zu den *dosislimitierenden Nebenwirkungen* gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodyästhesie). Die meisten unerwünschten Ereignisse sind reversibel

und erfordern kein endgültiges Abbrechen der Therapie, obwohl die Dosierung möglicherweise unterbrochen oder reduziert werden muß.

*Diarrhö:* Xeloda kann das Auftreten von Diarrhö induzieren, die bei 48 % der Patienten beobachtet wurde. 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  $\geq 10$  Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Wenn eine Grad 2, 3 oder 4 Diarrhö auftritt, soll die Verabreichung von Xeloda sofort unterbrochen werden bis zum Verschwinden oder bis zur Abnahme der Diarrhö auf Grad 1. Nach einer Grad 3 oder 4 Diarrhö sollten die nachfolgenden Xeloda-Dosen reduziert werden, oder die Therapie soll endgültig abgebrochen werden (Grad 4).

*Hand-Fuß-Syndrom* (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodyssästhesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, 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, Geschwürbildung, 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.

*Kardiotoxizität.* Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluorinierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht. Diese unerwünschten Ereignisse 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. Nebenwirkungen).

*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 Nebenwirkungen).

*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 Nebenwirkungen).

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

*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 Leberfunktionsstörung 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 oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminotransferasen (ALT, AST) von 2,5 mal der oberen Grenze des Normalbereiches auftreten. Die Behandlung kann wiederaufgenommen werden, wenn diese Erhöhungen vollständig zurückgehen oder in ihrer Intensität auf den Grad 1 abnehmen.

*Beeinträchtigung der Nierenfunktion:* Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, 4.3 Gegenanzeigen).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

*Kumarin-Antikoagulantien:* Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Xeloda gleichzeitig mit Kumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocumon als Antikoagulantien erhielten. Der Mechanismus der Wechselwirkung mit Kumarinderivat-Antikoagulantien ist unklar. Diese Erscheinungen 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. Patienten, die Kumarinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Xeloda erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden.

*Phenytoin:* Bei gleichzeitiger Anwendung von Xeloda mit Phenytoin wurde über erhöhte Phenytoin-Plasmakonzentrationen 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: die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Xeloda in der intermittierenden Dosierung bei  $3000 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ; sie betrug hingegen nur  $2000 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  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 potentiell tödlich. Daher darf Xeloda nicht zusammen mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

*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:* In In-vitro-Untersuchungen hatten Capecitabin und seine Metaboliten bei einer Konzentration von 100 µmol/l keine signifikante Auswirkung auf die Aktivität der menschlichen hepatischen mikrosomalen P-450 Isoenzyme 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 und 3A4.

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

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. Einnahme zusammen mit Nahrung verringert die Absorptionsrate von Capecitabin (siehe 5.2).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Xeloda liegen nicht vor; es ist jedoch davon auszugehen, daß die Verabreichung von Xeloda während der Schwangerschaft zur Schädigung des Feten führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Xeloda zu Embryoletalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluorpyrimidin-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 Feten 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 das Bedienen von Maschinen**

Xeloda kann Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit verursachen. Dadurch kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen, über die in zwei Phase-III-Studien beim Kolorektalkarzinom berichtet wurde (596 Patienten), waren gastrointestinale Störungen, besonders Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis, und Hand-Fuß-Syndrom. Das Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodysästhesie) ist durch Taubheitsgefühl, Dysästhesien/Parästhesien, Kribbeln, schmerzlose oder schmerzhafte Schwellung oder Erythem, Schuppung, Blasenbildung oder starke Schmerzen gekennzeichnet. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1000) und sehr selten (<1/10.000, einschließlich Einzelfallberichte).

### *Magen-Darm-Trakt*

Sehr häufig: Diarrhö (48 %, schwerwiegend 13 %), Übelkeit (38 %, schwerwiegend 3 %), Erbrechen (23 %, schwerwiegend 3 %), Bauchschmerzen (11 %, schwerwiegend 3 %) und Stomatitis (24 %, schwerwiegend 2 %).

Häufig: Verstopfung (7 %, schwerwiegend 0,3 %), Dyspepsie (5 %, schwerwiegend 0,2 %), Oberbauchbeschwerden (6 %, schwerwiegend 1 %), Mundtrockenheit (4 %), Flatulenz (4 %) und dünner Stuhl (3 %).

Selten: Ereignisse, die sich auf eine Entzündung/Ulzeration der Mukosa zurückführen lassen, wie z. B. Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis, Kolitis und gastrointestinale Blutungen.

### *Haut*

Sehr häufig: Hand-Fuß-Syndrom oder palmoplantare Erythrodyssästhesie (53 %, schwerwiegend 17 %), Dermatitis (10 %, schwerwiegend 0,2 %).

Häufig: Alopezie (6 %), trockene Haut (7 %, schwerwiegend 0,2 %), erythematöse Rötung (5 %, schwerwiegend 0,2 %), Hyperpigmentierung der Haut (4 %, schwerwiegend 0,2 %), Pruritus (3 %, schwerwiegend 0,3 %), Nagelstörungen (3 %) und örtlich begrenzte Exfoliation (2 %).

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Radiation-Recall-Phänomen, Onycholyse, spröde Nägel, Nagelverfärbung, Nageldystrophie und Hautfissuren.

### *Allgemeinreaktionen*

Sehr häufig: Abgeschlagenheit (21 %, schwerwiegend 1,2 %).

Häufig: Fieber (8 %, schwerwiegend 0,2 %), Schwäche (7 %, schwerwiegend 0,5 %), Asthenie (4 %, schwerwiegend 0,5 %), Lethargie (3 %, schwerwiegend 0,2 %) und Gliederschmerzen (3 %).

### *Neurologische Nebenwirkungen*

Häufig: Kopfschmerzen (5 %), Parästhesien (3 %), Geschmacksstörungen (5 %), Schwindel (5 %), Schlaflosigkeit (3 %) und Hyperästhesie (2 %). Die Häufigkeit an schwerwiegenden Manifestationen überschritt jedoch bei keiner dieser Nebenwirkungen 0,3 %. Die Mehrzahl der Parästhesien trat in Zusammenhang mit dem Hand-Fuß-Syndrom auf.

Selten: Enzephalopathie, Konfusion und zerebellare Symptome wie z. B. Ataxie, Dysarthrie, Gleichgewichtsstörungen und abnorme Koordination.

### *Herz-Kreislauf-System*

Häufig: Ödeme der unteren Extremitäten (4 %).

Gelegentlich: Brustschmerzen, Angina pectoris, Myokardinfarkt.

Selten: Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Kardiomyopathie, plötzlicher Herztod, Tachykardie, Vorhoffarrhythmien einschließlich Vorhofflimmern, und ventrikuläre Extrasystolen.

### *Leber und Galle*

Selten: abnorme Leberfunktionswerte, Gelbsucht

Sehr selten: Leberinsuffizienz, cholestatische Hepatitis.

### *Hämatologie*

Häufig: Grad 3 oder 4 Laborwertveränderungen (nach NCIC/CTC), Abnahme des Hämoglobins (2 %) und Neutropenie (2 %).

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Knochenmarksdepression und Panzytopenie. Ereignisse, die mit einer Knochenmarksdepression, einem gestörten Immunsystem und/oder einer Schädigung der Mucosa in Zusammenhang stehen, wie z. B. lokale und letale systemische Infektionen (bakterieller, viraler oder fungaler Ätiologie) und Sepsis.

### *Biochemische Laborwertveränderungen*

Sehr häufig: Bilirubinerhöhungen (23 %) vom Grad 3 oder 4 (nach NCIC/CTC).

Häufig: Erhöhungen der alkalischen Phosphatase vom Grad 3 oder 4 (3 %). Hyperglykämie (6 %).

### *Andere*

Sehr häufig: Anorexie (10 %, schwerwiegend 0,5 %).

Häufig: Dehydrierung (4 %, schwerwiegend 1,7 %), Dyspnö (4 %, schwerwiegend 0,2 %), erhöhte Tränensekretion (6 %), Konjunktivitis (3 %), Appetitverlust (7 %), Epistaxis (2 %), Gewichtverlust (3 %), Rückenschmerzen (3 %), Arthralgie (2 %) und Depression (2 %). Die Häufigkeit schwerer Fälle aller dieser unerwünschten Wirkungen überstieg in keinem Fall 0,3 %.

Selten: Brustschmerzen, Myalgien, Augenreizungen, Husten

## **4.9 Überdosierung**

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mucositis, gastrointestinale 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: L01B C

Capecitabin ist ein nicht-zytotoxisches Fluoropyrimidincarbat, 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 Pharmakokinetische Eigenschaften). 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.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß es durch die Metabolisierung von 5-FU im anabolischen Stoffwechselfeld zur Blockade der Methylierung von Desoxyuridylsäure 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.

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien 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 (2510 mg/m<sup>2</sup>/Tag 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/m<sup>2</sup> Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage. Die objektive Gesamtansprechrate 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 im Vergleich zu kombinierten *first-line* Therapien.

Eine Analyse der Daten zur Sicherheit zeigte bei Patienten mit einer vorbestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Erhöhung der Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder 4 (36 % bei Patienten ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n=268) gegenüber 41 % bei Patienten mit einer leichten (n=257) bzw. 54 % mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n=59), siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion zeigen eine erhöhte Rate an Dosisreduktionen (44 %) gegenüber Patienten mit keiner oder einer schwachen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (33 % bzw. 32 %) und eine erhöhte Rate an frühzeitigen Therapieabbrüchen (21 % Abbrüche während der ersten beiden Behandlungszyklen, gegenüber 5 % bzw. 8 % bei Patienten ohne oder mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502 bis 3514 mg/m<sup>2</sup>/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 1250 mg/m<sup>2</sup> 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; 2,00 sowie 3,34. Die  $AUC_{0-\infty}$  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 über die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die geschwindigkeitsbestimmend ist, weiter zu den inaktiven Metaboliten Dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>), 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA) und  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) katabolisiert. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

*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 %).

*Pharmakokinetik in speziellen Populationen:* Nach Xeloda-Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2x1250 mg/m<sup>2</sup>/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.

### **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 Fluorpyrimidine 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/m<sup>2</sup>/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 Hilfsstoffe**

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

Filmüberzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172), Talkum.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Entfällt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30 °C lagern

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Beschaffenheit: PVC/PE/PVDC Blister

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

#### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
  
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Roche Products Ltd  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL 3AY  
Vereinigtes Königreich

Die Herstellungserlaubnis wurde am 31 März 1993, überarbeitet am 28 November 1996, durch die Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, erteilt.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Nicht zutreffend

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeloda 150 mg Filmtabletten  
Capecitabin

### **2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Jede Filmtablette enthält 150 mg Capecitabin.

### **3. HILFSSTOFFE**

Farbstoffe: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172)

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Filmtabletten

### **5. ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

### **6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

### **7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr} (*Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt*)

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

---

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7  
3AY, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeloda 150 mg Filmtabletten  
Capecitabin

### **2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

### **3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr} *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

### **4. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer} *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeloda 500 mg Filmtabletten  
Capecitabin

### **2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Capecitabin.

### **3. HILFSSTOFFE**

Farbstoffe: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172)

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

### **5. ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten

### **6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

### **7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {Monat/Jahr} (*Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt*)

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

---

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7  
3AY, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

**14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**



## **MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Xeloda 500 mg Filmtabletten  
Capecitabin

### **2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Ltd.

### **3. VERFALLDATUM**

Verw. bis {Monat/Jahr} *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

### **4. CHARGENBEZEICHNUNG**

CH.-B.: {Nummer} *(Der entsprechende Text wird während der Verpackung aufgedruckt)*

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Xeloda und wofür wird es angewendet ?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Xeloda beachten?
3. Wie ist Xeloda einzunehmen ?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xeloda aufzubewahren?

Xeloda 150 mg Filmtabletten  
Capecitabin

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Capecitabin (150 mg pro Filmtablette)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Tablettenkern: wasserfreie Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat;
- Überzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172), Talkum.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Vereinigtes Königreich

Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str.1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

### **1. WAS IST XELODA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET ?**

Xeloda Filmtabletten 150 mg sind in Packungen mit 60 Stück erhältlich.

Xeloda gehört zu der Arzneimittelgruppe der "Zytostatika", die das Wachstum von Krebszellen stoppen. Xeloda enthält den Stoff Capecitabin, der selbst noch kein Zytostatikum ist. Er wird erst nach Aufnahme in den Körper zu einem aktiven Krebsmittel umgewandelt (vorwiegend im Tumorgewebe).

Xeloda wird vom Arzt zur Behandlung von Krebserkrankungen des Dick- und Enddarmes verordnet.

## **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON XELODA BEACHTEN?**

**Xeloda darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Capecitabin oder einem der sonstigen Bestandteile von Xeloda sind. Daher müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie wissen, daß Sie auf Xeloda allergisch oder überempfindlich reagieren.

Nehmen Sie Xeloda nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie Störungen des Blutes, Lebererkrankungen oder Nierenprobleme haben.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xeloda ist erforderlich:**

Bitte informieren Sie ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn

- Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben
- andere Krankheiten bestehen oder bestanden, wie z. B. Herzprobleme oder Brustschmerzen
- Sie Krankheiten des Gehirns haben
- Ungleichgewichte im Calcium-Haushalt bestehen
- Sie Diabetes haben.

### **Bei Einnahme von Xeloda zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Sie sollten Xeloda nicht später als 30 Minuten nach einer Mahlzeit einnehmen.

### **Schwangerschaft**

Vor Beginn der Behandlung müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie annehmen, daß Sie schwanger sind, oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Wenn Sie schwanger sind oder dies vermuten, dürfen Sie Xeloda nicht einnehmen.

### **Stillzeit**

Während der Behandlung mit Xeloda dürfen Sie nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Nach der Einnahme von Xeloda können Sie sich schwindlig oder müde fühlen, oder es kann Ihnen übel sein. Es ist daher möglich, daß Xeloda Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:**

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie noch andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, einschließlich jener, die Ihnen nicht von einem Arzt verschrieben wurden. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden. Sie müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie ein Gichtmittel (Allopurinol), Arzneimittel zur Blutverdünnung (Kumarin, Warfarin), bestimmte antivirale Arzneimittel (Sorivudin und Brivudin) oder Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.

## **3. WIE IST XELODA EINZUNEHMEN ?**

Xeloda Filmtabletten sollten **mit Wasser eingenommen** werden.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Dosierung sowie ein Behandlungsschema verordnen, das auf Sie zugeschnitten ist. Es kann sein, daß Ihr Arzt möchte, daß Sie für jede Dosis eine Kombination aus 150 mg und 500 mg Filmtabletten nehmen.

- Nehmen Sie die Filmtabletten in der Kombination ein, die Ihr Arzt für Ihre **Morgen- und Abend-**Dosis verschrieben hat.
- Nehmen Sie die Filmtabletten spätestens 30 Minuten **nach einer Mahlzeit** (Frühstück und Abendessen) ein.
- Es ist wichtig, daß Sie Ihre sämtlichen Arzneimittel so einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

Es wird empfohlen, Xeloda 14 Tage lang einzunehmen, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhepause (keine Einnahme des Arzneimittels), als 21-tägiger Zyklus. Ihr Arzt wird ermitteln, wieviele Behandlungszyklen Sie benötigen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Xeloda eingenommen haben, als Sie sollten:**  
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die nächste Dosis nehmen.

**Wenn Sie die Einnahme von Xeloda vergessen haben:**

Nehmen Sie diese vergessene Dosis nicht ein, und verdoppeln Sie die nächste Dosis nicht. Fahren Sie statt dessen mit Ihrem normalen Dosierungsschema fort und setzen sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

**Auswirkungen, wenn die Behandlung mit Xeloda abgebrochen wird:**

Es sind keine Nebenwirkungen aufgrund eines Abbruchs der Behandlung mit Xeloda bekannt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xeloda Nebenwirkungen haben.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xeloda sind:

- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Mundschleimhautentzündung (wunde Stellen in Mund und Rachen) und Bauchschmerzen;
- Hand-Fuß-Hautreaktionen (Handinnenflächen oder Fußsohlen kitzeln, werden taub, schmerzen, schwellen an oder werden rot), Ausschlag, trockene oder juckende Haut;
- Müdigkeit.

Diese Nebenwirkungen können sich verstärken. Darum ist es wichtig, daß Sie sich immer **umgehend mit Ihrem Arzt** in Verbindung setzen, wenn Sie eine Nebenwirkung bemerken. Dies wird die Wahrscheinlichkeit herabsetzen, daß eine Nebenwirkung anhält oder sich verschlimmert. Es kann sein, daß Ihr Arzt Sie anweist, die Dosis zu reduzieren und/oder die Behandlung mit Xeloda zeitweise zu unterbrechen.

**STOPPEN** Sie die Einnahme von Xeloda sofort und setzen sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn eines dieser Symptome auftritt:

- **Durchfall:** Falls Sie mehr als 4 mal täglich Stuhlgang haben oder Durchfall während der Nacht bekommen.
- **Erbrechen:** Falls Sie sich mehr als einmal innerhalb von 24 Stunden übergeben müssen.
- **Übelkeit:** Falls Sie den Appetit verlieren und Ihre tägliche Nahrungsmenge deutlich geringer als normal ist.
- **Mundschleimhautentzündung:** Falls Sie Schmerzen, Rötungen, Schwellungen und Entzündungen in Ihrem Mund haben.
- **Hand-Fuß Hautreaktion:** Falls Sie Schmerzen, Rötungen, Schwellungen an den Händen und/oder Füßen haben.

Falls früh entdeckt, bessern sich diese Nebenwirkungen normalerweise innerhalb von 2 - 3 Tagen, nachdem das Arzneimittel abgesetzt wurde. Falls diese Nebenwirkungen jedoch anhalten, unterrichten Sie umgehend Ihren Arzt davon. Es kann sein, daß Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortzusetzen.

Andere seltenere und gewöhnlich leichtere Nebenwirkungen wurden beobachtet: Verminderung der Anzahl an weißen und roten Blutzellen, Hautausschlag, leichter Haarausfall, Müdigkeit, Fieber, Schwäche, Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Taubheit oder Kribbeln, Änderungen im Geschmackempfinden, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwellungen der Beine, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Austrocknung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie über diese oder andere unerwartete Beschwerden beunruhigt sind. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## **5. WIE IST XELODA AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Nicht über 30°C lagern.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

## **Weitere Angaben**

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Rue Dantestraat 75  
B-1070 Bruxelles-Brussel  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

### **Danmark**

Roche a/s  
Industriholmen 59  
DK-2650 Hvidovre  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Postbus 42  
NL-3640 AA Mijdrecht  
Tel: +31 (0) 297 232000

### **Deutschland**

Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Kristoffer Robinsvei 13  
N-0978 Oslo  
Tlf: + 47 - 22 78 90 00

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Αλαμάνας 4 & Δελφών  
GR-151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ: +30 (0) 1 61 66 100

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **España**

Productos Roche S.A.  
c/ Josefa Valcárcel, nº 42  
E-28027 Madrid  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Estrada Nacional 249-1  
P-2720-413 Amadora  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Produits Roche  
52, boulevard du Parc  
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

### **Suomi/Finland**

Roche Oy  
Sinimäentie 10 A  
FIN-02630 Espoo/Esbo  
Puh/Tlf: +358 (0) 9 525 331

### **Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
3 Richview  
IRL – Clonskeagh, Dublin 14  
Tel: +353 (0) 1 283 7977

### **Sverige**

Roche AB  
Box 47327  
S-100 74 Stockholm  
Tlf: +46 (0) 8 726 1200



**Ísland**

Roche a/s  
c/o Thorarensen Lyf ehf  
Vatnagarðar 18  
IS-104 Reykjavík  
Tel: +354 530 7100

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 3AY - UK  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Via G.B. Stucchi 110  
I-20052 Monza  
Tel: +39 - 039 2471

**Stand der Information: {Datum}**

## GEBRAUCHSINFORMATION

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Xeloda und wofür wird es angewendet ?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Xeloda beachten?
3. Wie ist Xeloda einzunehmen ?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xeloda aufzubewahren?

Xeloda 500 mg Filmtabletten  
Capecitabin

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Capecitabin (500 mg pro Filmtablette)
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Tablettenkern: wasserfreie Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat;
- Überzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172), Talkum.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Vereinigtes Königreich

Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str.1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

### **1. WAS IST XELODA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET ?**

Xeloda Filmtabletten 500 mg sind in Packungen mit 120 Stück erhältlich.

Xeloda gehört zu der Arzneimittelgruppe der "Zytostatika", die das Wachstum von Krebszellen stoppen. Xeloda enthält den Stoff Capecitabin, der selbst noch kein Zytostatikum

ist. Er wird erst nach Aufnahme in den Körper zu einem aktiven Krebsmittel umgewandelt (vorwiegend im Tumorgewebe).

Xeloda wird vom Arzt zur Behandlung von Krebserkrankungen des Dick- und Enddarmes verordnet.

## 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON XELODA BEACHTEN?

**Xeloda darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Capecitabin oder einem der sonstigen Bestandteile von Xeloda sind. Daher müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie wissen, daß Sie auf Xeloda allergisch oder überempfindlich reagieren.

Nehmen Sie Xeloda nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie Störungen des Blutes, Lebererkrankungen oder Nierenprobleme haben.

### **Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xeloda ist erforderlich:**

Bitte informieren Sie ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn

- Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben
- andere Krankheiten bestehen oder bestanden, wie z. B. Herzprobleme oder Brustschmerzen
- Sie Krankheiten des Gehirns haben
- Ungleichgewichte im Calcium-Haushalt bestehen
- Sie Diabetes haben.

### **Bei Einnahme von Xeloda zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Sie sollten Xeloda nicht später als 30 Minuten nach einer Mahlzeit einnehmen.

### **Schwangerschaft**

Vor Beginn der Behandlung müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie annehmen, daß Sie schwanger sind, oder wenn Sie eine Schwangerschaft planen. Wenn Sie schwanger sind oder dies vermuten, dürfen Sie Xeloda nicht einnehmen.

### **Stillzeit**

Während der Behandlung mit Xeloda dürfen Sie nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Nach der Einnahme von Xeloda können Sie sich schwindlig oder müde fühlen, oder es kann Ihnen übel sein. Es ist daher möglich, daß Xeloda Ihre Fahrtüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:**

Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung, wenn Sie noch andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, einschließlich jener, die Ihnen nicht von einem Arzt verschrieben wurden. Dies ist besonders wichtig, denn bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Arzneimittel kann die Wirkung der einzelnen Arzneimittel verstärkt oder abgeschwächt werden. Sie müssen besonders vorsichtig sein, wenn Sie ein Gichtmittel (Allopurinol), Arzneimittel zur Blutverdünnung (Kumarin, Warfarin), bestimmte antivirale Arzneimittel (Sorivudin und Brivudin) oder Mittel gegen epileptische Anfälle (Phenytoin) einnehmen.

## 3. WIE IST XELODA EINZUNEHMEN ?

Xeloda Filmtabletten sollten **mit Wasser eingenommen** werden.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Dosierung sowie ein Behandlungsschema verordnen, das auf Sie zugeschnitten ist. Es kann sein, daß Ihr Arzt möchte, daß Sie für jede Dosis eine Kombination aus *150 mg* und *500 mg* Filmtabletten nehmen.

- Nehmen Sie die Filmtabletten in der Kombination ein, die Ihr Arzt für Ihre **Morgen-** und **Abend-**Dosis verschrieben hat.
- Nehmen Sie die Filmtabletten spätestens 30 Minuten **nach einer Mahlzeit** (Frühstück und Abendessen) ein.
- Es ist wichtig, daß Sie Ihre sämtlichen Arzneimittel so einnehmen, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

Es wird empfohlen, Xeloda 14 Tage lang einzunehmen, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhepause (keine Einnahme des Arzneimittels), als 21-tägiger Zyklus. Ihr Arzt wird ermitteln, wieviele Behandlungszyklen Sie benötigen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Xeloda eingenommen haben, als Sie sollten:**  
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die nächste Dosis nehmen.

**Wenn Sie die Einnahme von Xeloda vergessen haben:**  
Nehmen Sie diese vergessene Dosis nicht ein, und verdoppeln Sie die nächste Dosis nicht.  
Fahren Sie statt dessen mit Ihrem normalen Dosierungsschema fort und setzen sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

**Auswirkungen, wenn die Behandlung mit Xeloda abgebrochen wird:**  
Es sind keine Nebenwirkungen aufgrund eines Abbruchs der Behandlung mit Xeloda bekannt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xeloda Nebenwirkungen haben.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xeloda sind:

- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Mundschleimhautentzündung (wunde Stellen in Mund und Rachen) und Bauchschmerzen;
- Hand-Fuß-Hautreaktionen (Handinnenflächen oder Fußsohlen kitzeln, werden taub, schmerzen, schwellen an oder werden rot), Ausschlag, trockene oder juckende Haut;
- Müdigkeit.

Diese Nebenwirkungen können sich verstärken. Darum ist es wichtig, daß Sie sich immer **umgehend mit Ihrem Arzt** in Verbindung setzen, wenn Sie eine Nebenwirkung bemerken. Dies wird die Wahrscheinlichkeit herabsetzen, daß eine Nebenwirkung anhält oder sich verschlimmert. Es kann sein, daß Ihr Arzt Sie anweist, die Dosis zu reduzieren und/oder die Behandlung mit Xeloda zeitweise zu unterbrechen.

**STOPPEN** Sie die Einnahme von Xeloda sofort und setzen sich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn eines dieser Symptome auftritt:

- **Durchfall:** Falls Sie mehr als 4 mal täglich Stuhlgang haben oder Durchfall während der Nacht bekommen.
- **Erbrechen:** Falls Sie sich mehr als einmal innerhalb von 24 Stunden übergeben müssen.
- **Übelkeit:** Falls Sie den Appetit verlieren und Ihre tägliche Nahrungsmenge deutlich geringer als normal ist.
- **Mundschleimhautentzündung:** Falls Sie Schmerzen, Rötungen, Schwellungen und Entzündungen in Ihrem Mund haben.
- **Hand-Fuß Hautreaktion:** Falls Sie Schmerzen, Rötungen, Schwellungen an den Händen und/oder Füßen haben.

Falls früh entdeckt, bessern sich diese Nebenwirkungen normalerweise innerhalb von 2 - 3 Tagen, nachdem das Arzneimittel abgesetzt wurde. Falls diese Nebenwirkungen jedoch anhalten, unterrichten Sie umgehend Ihren Arzt davon. Es kann sein, daß Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung mit einer geringeren Dosis fortzusetzen.

Andere seltenere und gewöhnlich leichtere Nebenwirkungen wurden beobachtet: Verminderung der Anzahl an weißen und roten Blutzellen, Hautausschlag, leichter Haarausfall, Müdigkeit, Fieber, Schwäche, Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Taubheit oder Kribbeln, Änderungen im Geschmackempfinden, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schwellungen der Beine, Appetitlosigkeit, Verstopfung und Austrocknung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie über diese oder andere unerwartete Beschwerden beunruhigt sind. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## **5. WIE IST XELODA AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Nicht über 30°C lagern.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

## **Weitere Angaben**

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Rue Dantestraat 75  
B-1070 Bruxelles-Brussel  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zie/voir/siehe België/Belgique/Belgien

### **Danmark**

Roche a/s  
Industriholmen 59  
DK-2650 Hvidovre  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Postbus 42  
NL-3640 AA Mijdrecht  
Tel: +31 (0) 297 232000

### **Deutschland**

Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Kristoffer Robinsvei 13  
N-0978 Oslo  
Tlf: + 47 - 22 78 90 00

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Αλαμάνας 4 & Δελφών  
GR-151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ: +30 (0) 1 61 66 100

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Engelhorngasse 3  
A-1211 Wien  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **España**

Productos Roche S.A.  
c/ Josefa Valcárcel, nº 42  
E-28027 Madrid  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Estrada Nacional 249-1  
P-2720-413 Amadora  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Produits Roche  
52, boulevard du Parc  
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

### **Suomi/Finland**

Roche Oy  
Sinimäentie 10 A  
FIN-02630 Espoo/Esbo  
Puh/Tlf: +358 (0) 9 525 331

### **Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
3 Richview  
IRL – Clonskeagh, Dublin 14  
Tel: +353 (0) 1 283 7977

### **Sverige**

Roche AB  
Box 47327  
S-100 74 Stockholm  
Tlf: +46 (0) 8 726 1200

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Thorarensen Lyf ehf  
Vatnagarðar 18  
IS-104 Reykjavík  
Tel: +354 530 7100

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire AL7 3AY - UK  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Via G.B. Stucchi 110  
I-20052 Monza  
Tel: +39 - 039 2471

**Stand der Information: {Datum}**