

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeloda 150 mg gefilmcoate tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

150 mg capecitabine

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gefilmcoate tablet

## 4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xeloda is geïndiceerd bij de eerste-lijns monotherapie van gemetastaseerd colorectaal kanker (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Xeloda mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde dokter met ervaring in het gebruik van antineoplastische middelen.

#### Aanbevolen dosering:

De aanbevolen dosis Xeloda is tweemaal daags 1250 mg/m<sup>2</sup> ('s morgens en 's avonds; overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Xeloda tabletten moeten met water binnen 30 minuten na een maaltijd worden ingenomen. De behandeling dient te worden gestopt als de aandoening progressief blijkt te zijn of als ondraaglijke toxiciteit wordt waargenomen.

Berekening dosering Xeloda volgens lichaamsoppervlak

Dosis 1250 mg/m <sup>2</sup>		Aantal toegediende tabletten 's morgens		Aantal toegediende tabletten 's avonds	
Lichaams-oppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis per toediening (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
$\geq 2.19$	2800	2	5	2	5

## Dosisaanpassingen tijdens behandeling:

Toxiciteit veroorzaakt door de toediening van Xeloda kan in de hand worden gehouden door symptoom behandeling en/of door aanpassing van de dosis Xeloda (stoppen van de behandeling of verlaging van de dosis). Wanneer de dosis Xeloda eenmaal verlaagd is, dient deze later niet te worden verhoogd. Vanwege toxiciteit achterwege gelaten doses Xeloda worden niet ingehaald; de patiënt dient in plaats hiervan de geplande behandelingscyclus weer te hervatten. Hieronder zijn de aanbevolen dosisaanpassingen bij toxiciteit weergegeven:

<b>Toxiciteitsgraden volgens NCIC*</b>	<b>Tijdens een behandelingskuur</b>	<b>Dosisaanpassing voor de volgende cyclus (% van de aanvangsdosis)</b>
• Graad 1	Dosis handhaven	Dosis handhaven
• Graad 2		
-1 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	100 %
-2 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75 %
-3 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %
-4 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken	
• Graad 3		
-1 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75 %
-2 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %
-3 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken	
• Graad 4		
-1 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken of als het naar het oordeel van de arts in het belang van de patiënt is de behandeling voort te zetten, onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %

\* National Cancer Institute of Canada (NCIC) Common Toxicity Criteria (versie 1) werden gebruikt behalve voor het "hand and foot" syndroom.

## Dosisaanpassingen voor bepaalde populaties:

Verminderde leverfunctie: er zijn onvoldoende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie om een doseringsaanpassing te kunnen aangeven. Er is geen informatie beschikbaar over verminderde leverfunctie tengevolge van cirrose of hepatitis.

Verminderde nierfunctie: Xeloda is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min [Cockcroft en Gault] bij aanvang van de behandeling).

De incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min bij aanvang van de behandeling). Een 75 % verlaging van de aanvangsdosering wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 51-80 ml/min bij aanvang van de behandeling) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosering aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een patiënt, bij wie een graad 2, 3 of 4 bijwerking tijdens de behandeling ontstaat, zorgvuldig te volgen en direct de behandeling te onderbreken en om vervolgens de dosering aan te passen als boven in de tabel omschreven.

Kinderen (onder de 18 jaar): de veiligheid en werkzaamheid van Xeloda bij kinderen zijn niet onderzocht.

Bejaarden: aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig. In vergelijking met jongere patiënten komen echter bij patiënten ouder dan 80 jaar ernstige graad 3 of 4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meer voor. Zorgvuldige controle van bejaarde patiënten is raadzaam.

### **4.3 Contra-indicaties**

Een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie,  
Een bekende overgevoeligheid voor capecitabine, fluorouracil of een van de hulpstoffen,  
Bij patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie,  
Tijdens zwangerschap en borstvoeding,  
Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie,  
Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie,  
Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min),  
Behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Dosisbeperkende toxiciteiten* omvatten diarree, abdominale pijn, misselijkheid, stomatitis en "hand-foot" syndroom ("hand-foot" huidreactie, palmoplantaire erythrodysesthesie). De meeste bijwerkingen zijn reversibel en vereisen geen permanent stoppen van de therapie ofschoon het nodig kan zijn doses niet te geven of de dosering te verlagen.

*Diarree.* Xeloda kan het optreden van diarree veroorzaken dat werd gezien bij 48 % van de patiënten. Patiënten met ernstige diarree dienen zorgvuldig gevolgd te worden en bij dehydratie dienen vocht en electrolyten te worden toegediend. Standaard antidiarreebehandelingen (bv. loperamide) kunnen worden gebruikt. NCIC CTC graad 2 diarree wordt gedefinieerd als een toename met 4 tot 6 maal ontlasting per dag of ontlasting 's nachts, graad 3 diarree als een toename met 7 tot 9 maal ontlasting per dag of als incontinentie en malabsorptie. Graad 4 diarree als een toename met  $\geq 10$  maal ontlasting per dag of als macroscopisch bloederige diarree optreedt of als de noodzaak voor parenterale ondersteuning bestaat. Als graad 2, 3 of 4 diarree optreedt, dient de toediening van Xeloda onmiddellijk onderbroken te worden totdat de diarree is verdwenen of verminderd is tot graad 1. Na het optreden van graad 3 of 4 diarree, dienen de vervolgdoses Xeloda verlaagd te worden of de behandeling dient permanent gestopt te worden (graad 4).

*"Hand-foot" syndroom* (ook bekend als "hand-foot" huidreactie of palmoplantaire erythrodysesthesie of door chemotherapie geïnduceerd acraal erytheem). Graad 1 "hand-and-

foot" syndroom wordt gedefinieerd als gevoelloosheid, dysesthesie/paresthesie, tinteling, pijnloze zwelling of erytheem van de handen en/of voeten en/of ongemak dat de normale dagelijkse activiteiten van de patiënt niet onmogelijk maakt.

Graad 2 "hand-and-foot" syndroom wordt gedefinieerd als pijnlijk erytheem en zwelling van de handen en/of voeten en/of ongemak dat het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten door de patiënt aantast.

Graad 3 "hand-and-foot" syndroom wordt gedefinieerd als natte desquamatie, ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn van de handen en/of voeten en/of ernstig ongemak waardoor de patiënt niet in staat is te werken of de normale dagelijkse activiteiten te verrichten. Als graad 2 of 3 "hand-and-foot" syndroom optreedt, dient de behandeling met Xeloda onderbroken te worden tot de verschijnselen verdwijnen of in intensiteit verminderen tot graad 1. Na het optreden van graad 3 "hand-and-foot" syndroom dienen de vervolgdoses Xeloda verlaagd te worden.

*Cardiotoxiciteit:* Cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, ritmestoornissen, cardiogene shock, plotseling overlijden en electrocardiografische veranderingen, is in verband gebracht met een therapie met fluoropyrimidine. Deze bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. Hartaritmieën, angina pectoris en myocardinfarct, hartfalen en cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die Xeloda kregen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Hypo- en hypercalciëmie:* Hypo- en hypercalciëmie is gemeld tijdens Xelodatherapie. Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met reeds bestaande hypo- en hypercalciëmie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel:* Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met een ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel b.v. hersenmetastasen of neuropathie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding:* Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding omdat verergering kan optreden tijdens Xelodabehandeling.

*Verminderde leverfunctie:* Bij gebrek aan veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient Xeloda-gebruik nauwlettend gevolgd te worden bij patiënten met een lichte tot matige disfunctie van de lever ongeacht de aan- of afwezigheid van levermetastasen. De toediening van Xeloda dient onderbroken te worden als aan de behandeling gerelateerde verhogingen van bilirubine van meer dan 3,0 x bovengrens normaalwaarde of aan de behandeling gerelateerde verhogingen van hepatische aminotransferasen (ALT, AST) van meer dan 2,5 x bovengrens normaalwaarde optreden. De behandeling kan worden hervat wanneer deze verhogingen zijn verdwenen of zijn verminderd tot graad 1 qua intensiteit.

*Verminderde nierfunctie:* De incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactie met andere medicinale producten:

*Coumarine-anticoagulantia:* Bij patiënten die Xeloda samen met coumarinederivaten-anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld. Het mechanisme van de interactie met coumarinederivaten-anticoagulantia is niet duidelijk. Deze verschijnselen traden op binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de Xelodatherapie en in sommige gevallen binnen één maand na het stoppen van de Xelodatherapie. Patiënten die Xeloda samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR).

*Fenytoïne:* Tijdens het gecombineerd gebruik van Xeloda en fenytoïne zijn verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne gemeld. Patiënten die tegelijkertijd fenytoïne en Xeloda gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne.

*Folinezuur:* Een combinatiestudie met Xeloda en folinezuur wees erop dat folinezuur geen belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van Xeloda en de metabolieten ervan. Folinezuur heeft echter een effect op de farmacodynamie van Xeloda: de maximaal getolereerde dosis (MTD) van alleen Xeloda bij toepassing van het intermitterend schema, is 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag, terwijl die slechts 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag is wanneer Xeloda in combinatie met folinezuur (tweemaal daags 30 mg oraal) werd gegeven.

*Sorivudine en analoga:* Een klinische significante geneesmiddeleninteractie is beschreven tussen sorivudine en 5-FU als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door sorivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag Xeloda niet samen met sorivudine of chemische verwante analoga, zoals brivudine, toegediend worden (zie 4.3 Contra-indicaties).

*Antacida:* Het effect van een antacidum met aluminium- en magnesiumhydroxide op de farmacokinetiek van capecitabine werd onderzocht. Er was een kleine toename van de plasmaconcentratie van capecitabine en één metaboliet (5-DFCR); er was geen effect op de 3 belangrijkste metabolieten (5'-DFUR, 5-FU en FBAL).

*Allopurinol:* Interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Co-medicatie van allopurinol en Xeloda dient vermeden te worden.

*Interactie met cytochroom P-450:* Gedurende *in vitro* evaluaties, bij een concentratie van 100 µmol/l, vertoonden capecitabine en de metabolieten geen significant effect op de activiteit van menselijk hepatische microsomale P-450 isoenzymen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 en 3A4.

*Interferon alfa:* De maximaal tolereerbare dosis van Xeloda was 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag wanneer het gecombineerd werd met interferon alfa-2a (3 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag); wanneer Xeloda als monotherapie werd gegeven was deze dosering 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag.

Voedselinteractie: In alle klinische studies werden de patiënten geïnstrueerd Xeloda binnen 30 minuten na een maaltijd in te nemen. Omdat de huidige veiligheids- en werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op de toediening samen met voedsel, wordt het aanbevolen Xeloda samen met voedsel in te nemen. Toediening samen met voedsel vermindert de snelheid van absorptie van capecitabine (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens).

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan met zwangere vrouwen die behandeld werden met Xeloda. Er moet echter aangenomen worden dat Xeloda foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Bij voortplantingstoxiciteitsstudies bij dieren veroorzaakte de toediening van Xeloda embryoletaliteit en teratogeniciteit. Deze bevindingen zijn de te verwachten effecten van fluoropyrimidinederivaten. Xeloda is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient aangeraden te worden zwangerschap te vermijden tijdens de therapie met Xeloda. Als vrouwen zwanger worden tijdens de therapie met Xeloda, moet duidelijk gewezen worden op de mogelijke schade voor de foetus.

Het is onbekend of Xeloda bij de mens overgaat in de moedermelk. Bij zogende muizen werden aanzienlijke hoeveelheden capecitabine en de metabolieten in de melk aangetroffen. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens Xelodatherapie.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Xeloda kan duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid veroorzaken. Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen, gemeld in twee fase III studies bij patiënten met colorectaal kanker (596 patiënten), waren gastro-intestinale aandoeningen, vooral diarree, misselijkheid, braken en stomatitis, en het "hand-foot" syndroom. Het "hand-foot" syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), wordt gekarakteriseerd door gevoelloosheid, dysesthesie/paresthesie, tintelingen, pijnloze of pijnlijke zwelling of erythema, desquamatie, blaarvorming of ernstige pijn.

De volgende aanduidingen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken:

zeer vaak (> 1/10), vaak (> 1/100, < 1/10), soms (> 1/1000, < 1/100), zelden (> 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (<1/10.000, inclusief incidentele meldingen).

##### *Gastro-intestinaal*

Zeer vaak: Diarree (48 %, ernstig 13 %), misselijkheid (38 %, ernstig 3 %), braken (23 %, ernstig 3 %), buikpijn (11 %, ernstig 3 %) en stomatitis (24 %, ernstig 2 %)

Vaak: Obstipatie (7 %; ernstig 0,3 %), dyspepsie (5 %; ernstig 0,2 %), pijn in de bovenbuik (6 %; ernstig 1 %), droge mond (4 %), flatulentie (4 %) en losse ontlasting (3 %).

Zelden: Gebeurtenissen gerelateerd aan inflammatie/ulceratie van slijmvliezen zoals oesofagitis, gastritis, duodenitis, colitis en gastro-intestinale bloeding.

##### *Huid*

Zeer vaak: "Hand-foot" syndroom of palmoplantaire erythrodysesthesie (53 %, ernstig 17 %), dermatitis (10 %, ernstig 0,2 %).

Vaak: Alopecia (6 %), droge huid (7 %; ernstig 0,2 %), erythemateuze uitslag (5 %; ernstig 0,2 %), hyperpigmentatie van de huid (4 %; ernstig 0,2 %), pruritus (3 %; ernstig 0,3 %), nagelaandoening (3 %) en gelokaliseerde exfoliatie (2 %).

Zelden: Lichtgevoelighedsreacties, "radiation recall" syndroom, onycholyse, broze nagels, nagelverkleuring, nageldystrofie en huidfissuren.



### *Algemene bijwerkingen*

Zeer vaak: Vermoeidheid (21 %, ernstig 1,2 %).

Vaak: Pyrexie (8 %, ernstig 0,2 %), zwakte (7 %, ernstig 0,5 %), asthenie (4 %, ernstig 0,5 %), lethargie (3 %, ernstig 0,2 %) en pijn in de ledematen (3 %).

### *Neurologisch*

Vaak: Hoofdpijn (5 %), paresthesie (3 %), smaakstoornissen (5 %), duizeligheid (5 %), slapeloosheid (3 %) en hyperesthesie (2 %). De incidentie van ernstige bijwerkingen overschreed nooit de 0,3 % voor een van deze symptomen. Het merendeel van de paresthesiebijwerkingen trad op in aanwezigheid van het "hand-foot" syndroom.

Zelden: Encephalopathie, confusie en cerebellaire tekenen zoals ataxie, dysartrie, evenwichtsstoornis en coördinatiestoornis.

### *Cardiovasculair*

Vaak: Oedeem van de onderste ledematen (4 %).

Soms: Pijn op de borst, angina pectoris, myocardinfarct.

Zelden: Hartfalen, hartstilstand, cardiomyopathie, plotselinge dood, tachycardie, atriumaritmieën, waaronder atriumfibrilleren, en ventriculaire extrasystolen.

### *Hepatobiliair*

Zelden: Afwijkende leverfunctietesten, geelzucht.

Zeer Zelden: Leverfalen en cholestatische hepatitis.

### *Hematologisch*

Vaak: Graad 3 of 4 afwijkende laboratoriumwaarden (volgens NCIC/CTC): daling van hemoglobine (2 %) en neutropenie (2 %).

Soms: Thrombocytopenie.

Zelden: Beenmergdepressie en pancytopenie. Gebeurtenissen gerelateerd aan beenmergdepressie, gecompromiteerd immuunsysteem en/of slijmvliesrupturen zoals lokale en fatale systemische infecties (waaronder infecties veroorzaakt door bacteriën, virussen en schimmels) en sepsis.

### *Afwijkende biochemische laboratoriumwaarden*

Zeer Vaak: Graad 3 of 4 (volgens NCIC/CTC) toename van bilirubine (23 %).

Vaak: Graad 3 of 4 alkalische fosfatase (3 %). Hyperglykemie (6 %).

### *Overig*

Zeer vaak: Anorexia (10 %, ernstig 0,5 %)

Vaak: Dehydratie (4 %, ernstig 1,7 %), dyspnoe (4 %, ernstig 0,2 %), tranenvloed (6 %), conjunctivitis (3 %), verminderde eetlust (7 %), epistaxis (2 %), gewichtsverlies (3 %), rugpijn (3 %) en artralgie (2 %) en depressie (2 %). De incidentie van ernstige gevallen van al deze bijwerkingen was nooit hoger dan 0,3 %.

Zelden: Pijn op de borst, myalgie, oogirritatie en hoesten.

## **4.9 Overdosering**

De verschijnselen van een acute overdosering omvatten misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie en bloeding en beenmergdepressie. De medische behandeling van overdosering dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten om de aanwezige klinische verschijnselen te corrigeren en om de mogelijke complicaties ervan te voorkomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytostaticum (anti-metabool), ATC code: L01B C

Capecitabine is een niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat dat werkt als een oraal toegediende precursor van het cytotoxische deel, 5-fluoro-uracil (5-FU). Capecitabine wordt via verschillende enzymatische stappen geactiveerd (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens). Het enzym, betrokken bij de uiteindelijke omzetting tot 5-FU, thymidine fosforylase (ThyPase), wordt in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel in lagere concentraties.

Er is bewijs dat het metabolisme van 5-FU via de anabolische route de methyleringsreactie van deoxyuridylinezuur tot thymidylinezuur blokkeert, waardoor het interfereert met de synthese van deoxyribonucleïnezuur (DNA). De inbouw van 5-FU leidt ook tot een remming van de RNA- en eiwitsynthese. Aangezien DNA en RNA essentieel zijn voor de deling en het groeiproces van cellen zou het effect van 5-FU kunnen berusten op het creëren van een thymidine tekort dat ongebalanceerde celgroei en celdood teweegbrengt. De effecten van het DNA en RNA tekort zijn het meest uitgesproken bij die cellen die sneller prolifereren en die 5-FU sneller metaboliseren.

Gegevens, afkomstig uit twee identiek opgezette multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase 3 klinische studies, ondersteunen het gebruik van Xeloda voor de eerste-lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal kanker. Bij deze studies werden 603 patiënten at random behandeld met Xeloda (2510 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week en gegeven in driewekelijkse cycli). 604 patiënten werden at random behandeld met 5-FU en leucovorine (Mayo-schema: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorine IV gevolgd door 425 mg/m<sup>2</sup> IV bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 25,7 % (Xeloda) versus 16,7 % (Mayo-schema); p < 0,0002. De mediane tijd tot progressie was 140 dagen (Xeloda) versus 144 dagen (Mayo-schema). De mediane overleving was 392 dagen (Xeloda) versus 391 dagen (Mayo-schema).

Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot monotherapie met Xeloda in vergelijking met eerste-lijns combinatieschema's.

Een analyse van de veiligheidsgegevens bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling, lieten een toename van de incidentie van aan de behandeling gerelateerde graad 3 en 4 bijwerkingen zien vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (respectievelijk 36 % bij patiënten zonder verminderde nierfunctie n=268, 41 % bij licht verminderde nierfunctie n=257 en 54 % bij matig verminderde nierfunctie n=59) (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens). Een verhoogde mate van dosisverlaging werd aangetoond bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (44 %); dit was 33 % bij patiënten zonder verminderde nierfunctie en 32 % bij patiënten met licht verminderde nierfunctie. Ook was er een toename in het vroegtijdig stoppen van de behandeling (21 % stoppen tijdens de eerste twee cycli); bij patiënten zonder of met licht verminderde nierfunctie was dit respectievelijk 5 % en 8 %.

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van capecitabine is bestudeerd over een dosisbereik van 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/dag.

De op dag 1 en 14 gemeten parameters van capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) en 5'-deoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) waren gelijk.

De AUC van 5-FU was 30 %-35 % hoger op dag 14. Verlaging van de dosis capecitabine vermindert de systemische blootstelling aan 5-FU meer dan op grond van de dosisverlaging verwacht zou worden vanwege de niet-lineaire farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

*Absorptie:* Na orale toediening wordt capecitabine snel en grotendeels geabsorbeerd, gevolgd door een extensieve omzetting tot de metabolieten, 5'-DFCR en 5'-DFUR. Toediening met voedsel vermindert de snelheid en de mate van capecitabine absorptie, maar heeft slechts een gering effect op de AUC van 5'-DFUR en op de AUC van de resulterende metaboliet 5-FU. Bij de dosis van 1250 mg/m<sup>2</sup> op dag 14 samen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties (C<sub>max</sub> in µg/ml) voor capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL respectievelijk 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 en 5,46. De tijd om de piekplasmaconcentraties te bereiken (T<sub>max</sub> in uren) was 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 en 3,34. De AUC<sub>0-∞</sub>-waarden in µg·uur/ml waren 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 en 36,3.

*Eiwitbinding:* *In vitro* studies met menselijk plasma hebben bewezen dat capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR en 5-FU, respectievelijk 54 %, 10 %, 62 % en 10 % eiwitgebonden zijn, voornamelijk aan albumine.

*Metabolisme:* Capecitabine wordt eerst gemetaboliseerd door hepatische carboxylesterase (5'-DFCR), wat vervolgens omgezet wordt in 5'-DFUR door cytidine-deaminase, dat voornamelijk gevonden wordt in de lever en in tumorweefsels. Verdere katalytische activatie van 5'-DFUR vindt dan plaats door thymidine fosforylase (ThyPase). De enzymen, betrokken bij de katalytische activatie, worden in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel gewoonlijk in een lagere concentratie. De opeenvolgende enzymatische biotransformatie van capecitabine tot 5-FU leidt tot hogere concentraties in de tumorweefsels. In geval van colorectale tumoren blijkt de vorming van 5-FU voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn. Na orale toediening van capecitabine aan patiënten met colorectaal kanker, was de verhouding van de concentratie van 5-FU in de colorectale tumoren ten opzichte van die in de aangrenzende weefsels 3,2 (spreiding van 0,9 tot 8,0). De verhouding van de 5-FU-concentratie in de tumor ten opzichte van die in het plasma was 21,4 (spreiding van 3,9 tot 59,9; n=8) terwijl de verhouding van gezond weefsel ten opzichte van het plasma 8,9 was (spreiding van 3,0 tot 25,8; n=8). De activiteit van thymidine-fosforylase werd gemeten en werd 4 maal groter bevonden in de primaire colorectale tumor dan in aangrenzend normaal weefsel. Volgens immunohistochemische studies blijkt thymidine-fosforylase voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn.

5-FU wordt verder afgebroken tot de inactieve metabolieten dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>), 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) en α-fluoro-β-alanine (FBAL) door dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD), dat snelheidsbeperkend is. DPD-deficiëntie kan leiden tot toegenomen toxiciteit van capecitabine (zie 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Eliminatie:* De eliminatiehalfwaardetijd (t<sub>1/2</sub> in uren) van capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL waren respectievelijk 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 en 3,23. Capecitabine en de metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; 95,5 % van de toegediende dosis capecitabine wordt teruggevonden in de urine. De uitscheiding via de faeces is minimaal (2,6 %). De voornaamste metaboliet in de urine is FBAL, dat 57 % van de toegediende dosis

vertegenwoordigt. Ongeveer 3 % van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

*Farmacokinetiek bij speciale populaties:* Een populatie-farmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd na Xelodabehandeling van 505 patiënten met colorectaal kanker met doses van 1250 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags.

Geslacht, aanwezigheid dan wel afwezigheid van levermetastasen bij het begin van de behandeling, Karnofsky-index, totaal bilirubine, serumalbumine, ASAT en ALAT hadden geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van 5'-DFUR, 5-FU en FBAL.

*Patiënten met gestoorde leverfunctie tengevolge van levermetastasen:* Volgens een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie tengevolge van levermetastasen, kan, vergeleken met patiënten zonder gestoorde leverfunctie, de biologische beschikbaarheid en de blootstelling aan 5-FU toenemen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

*Patiënten met gestoorde nierfunctie:* Op basis van een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie zijn er geen aanwijzingen voor een effect van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van het onveranderd geneesmiddel en 5-FU. Er werd vastgesteld dat de creatinineklaring de systemische blootstelling aan 5'-DFUR (35 % toename van de AUC als de creatinineklaring met 50 % vermindert) en aan FBAL (114 % toename van de AUC als de creatinineklaring met 50 % vermindert) beïnvloedt. FBAL is een metaboliet zonder antiproliferatieve werking.

*Bejaarden:* Op grond van de populatie-farmacokinetiekanalyse, die patiënten met een brede spreiding in leeftijd (27 tot 86 jaar) en 234 (46 %) patiënten van 65 jaar of ouder omvatte, heeft leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van 5'-DFUR en 5-FU. De AUC van FBAL nam toe met de leeftijd (20 % toename in leeftijd leidde tot een 15 % toename van de AUC van FBAL). Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan een verandering in de nierfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsstudies met herhaalde doses veroorzaakte dagelijkse orale toediening van capecitabine aan cynomolgus apen en aan muizen toxische effecten op de gastro-intestinale, lymfoïde en hemopoëtische systemen, typerend voor fluoropyrimidines. Deze toxische verschijnselen waren reversibel. Huidtoxiciteit, gekenmerkt door degeneratieve/regressieve veranderingen, werd bij capecitabine waargenomen. Er waren geen toxische verschijnselen met betrekking tot de lever en het CZS. Cardiovasculaire toxiciteit (b.v. PR- en QT-intervalverlenging) was detecteerbaar bij cynomolgusapen na intraveneuze toediening (100 mg/kg) maar niet na herhaalde orale dosering (1379 mg/m<sup>2</sup> per dag).

Een tweejaars carcinogenetische studie bij muizen leverde geen bewijs op voor carcinogene eigenschappen van capecitabine.

Tijdens standaard fertiliteitsonderzoeken werd verminderde fertiliteit waargenomen bij vrouwelijke muizen die capecitabine toegediend kregen; dit effect was echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode. Bovendien traden in een onderzoek gedurende 13 weken atrofische en degeneratieve veranderingen op in de voortplantingsorganen van mannelijke muizen; deze effecten waren echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode.

In embryotoxiciteits- en teratogeniciteitsstudies met muizen werd een dosis-gerelateerde toename in foetale resorptie en teratogeniciteit waargenomen. Bij apen werden abortus en embryoletaliteit waargenomen bij hoge doses, maar er was geen bewijs voor teratogeniciteit.

Capecitabine was *in vitro* niet mutageen bij bacteriën (Ames test) of zoogdiercellen (Chinese hamster V79/HPRT genmutatietest). Net als andere nucleoside analogen (d.w.z 5-FU), bleek capecitabine echter clastogeen in humane lymfocyten (*in vitro*) en er was een positieve trend in micronucleustesten van het beenmerg van muizen (*in vivo*).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: watervrije lactose, natriumcroscarmellose, hypromellose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.

Filmcoating: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxide (E172), talk.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aard van de verpakking: PVC/PE/PVDC blisters

Inhoud: 60 gefilmcoate tabletten (6 doordrukstrips met 10 tabletten)

## **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited

40 Broadwater Road

Welwyn Garden City

Hertfordshire, AL7 3AY

Verenigd Koninkrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xeloda 500 mg gefilmcoate tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

500 mg capecitabine

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Gefilmcoate tablet

## 4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xeloda is geïndiceerd bij de eerste-lijns monotherapie van gemetastaseerd colorectaal kanker (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Xeloda mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde dokter met ervaring in het gebruik van antineoplastische middelen.

#### Aanbevolen dosering:

De aanbevolen dosis Xeloda is tweemaal daags 1250 mg/m<sup>2</sup> ('s morgens en 's avonds; overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Xeloda tabletten moeten met water binnen 30 minuten na een maaltijd worden ingenomen. De behandeling dient te worden gestopt als de aandoening progressief blijkt te zijn of als ondraaglijke toxiciteit wordt waargenomen.

Berekening dosering Xeloda volgens lichaamsoppervlak

Dosis 1250 mg/m <sup>2</sup>		Aantal toegediende tabletten 's morgens		Aantal toegediende tabletten 's avonds	
Lichaams-oppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis per toediening (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
$\geq 2.19$	2800	2	5	2	5



## Dosisaanpassingen tijdens behandeling:

Toxiciteit veroorzaakt door de toediening van Xeloda kan in de hand worden gehouden door symptoom behandeling en/of door aanpassing van de dosis Xeloda (stoppen van de behandeling of verlaging van de dosis). Wanneer de dosis Xeloda eenmaal verlaagd is, dient deze later niet te worden verhoogd. Vanwege toxiciteit achterwege gelaten doses Xeloda worden niet ingehaald; de patiënt dient in plaats hiervan de geplande behandelingscyclus weer te hervatten. Hieronder zijn de aanbevolen dosisaanpassingen bij toxiciteit weergegeven:

<b>Toxiciteitsgraden volgens NCIC*</b>	<b>Tijdens een behandelingskuur</b>	<b>Dosisaanpassing voor de volgende cyclus (% van de aanvangsdosis)</b>
• Graad 1	Dosis handhaven	Dosis handhaven
• Graad 2		
-1 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	100 %
-2 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75 %
-3 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %
-4 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken	
• Graad 3		
-1 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75 %
-2 <sup>e</sup> waarneming	onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %
-3 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken	
• Graad 4		
-1 <sup>e</sup> waarneming	de behandeling definitief staken of als het naar het oordeel van de arts in het belang van de patiënt is de behandeling voort te zetten, onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50 %

\* National Cancer Institute of Canada (NCIC) Common Toxicity Criteria (versie 1) werden gebruikt behalve voor het "hand and foot" syndroom.

## Dosisaanpassingen voor bepaalde populaties:

Verminderde leverfunctie: er zijn onvoldoende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie om een doseringsaanpassing te kunnen aangeven. Er is geen informatie beschikbaar over verminderde leverfunctie tengevolge van cirrose of hepatitis.

Verminderde nierfunctie: Xeloda is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min [Cockcroft en Gault] bij aanvang van de behandeling).

De incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min bij aanvang van de behandeling). Een 75 % verlaging van de aanvangsdosering wordt aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring 51-80 ml/min bij aanvang van de behandeling) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosering aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een patiënt, bij wie een graad 2, 3 of 4 bijwerking tijdens de behandeling ontstaat, zorgvuldig te volgen en direct de behandeling te onderbreken en om vervolgens de dosering aan te passen als boven in de tabel omschreven.

Kinderen (onder de 18 jaar): de veiligheid en werkzaamheid van Xeloda bij kinderen zijn niet onderzocht.

Bejaarden: aanpassing van de aanvangsdosis is niet nodig. In vergelijking met jongere patiënten komen echter bij patiënten ouder dan 80 jaar ernstige graad 3 of 4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meer voor. Zorgvuldige controle van bejaarde patiënten is raadzaam.

### **4.3 Contra-indicaties**

Een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie,  
Een bekende overgevoeligheid voor capecitabine, fluorouracil of een van de hulpstoffen,  
Bij patiënten met een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie,  
Tijdens zwangerschap en borstvoeding,  
Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie,  
Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie,  
Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min),  
Behandeling met sorivudine of chemisch verwante analoga zoals brivudine.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Dosisbeperkende toxiciteiten* omvatten diarree, abdominale pijn, misselijkheid, stomatitis en "hand-foot" syndroom ("hand-foot" huidreactie, palmoplantaire erythrodysesthesie). De meeste bijwerkingen zijn reversibel en vereisen geen permanent stoppen van de therapie ofschoon het nodig kan zijn doses niet te geven of de dosering te verlagen.

*Diarree.* Xeloda kan het optreden van diarree veroorzaken dat werd gezien bij 48 % van de patiënten. Patiënten met ernstige diarree dienen zorgvuldig gevolgd te worden en bij dehydratie dienen vocht en electrolyten te worden toegediend. Standaard antidiarreebehandelingen (bv. loperamide) kunnen worden gebruikt. NCIC CTC graad 2 diarree wordt gedefinieerd als een toename met 4 tot 6 maal ontlasting per dag of ontlasting 's nachts, graad 3 diarree als een toename met 7 tot 9 maal ontlasting per dag of als incontinentie en malabsorptie. Graad 4 diarree als een toename met  $\geq 10$  maal ontlasting per dag of als macroscopisch bloederige diarree optreedt of als de noodzaak voor parenterale ondersteuning bestaat. Als graad 2, 3 of 4 diarree optreedt, dient de toediening van Xeloda onmiddellijk onderbroken te worden totdat de diarree is verdwenen of verminderd is tot graad 1. Na het optreden van graad 3 of 4 diarree, dienen de vervolgdoses Xeloda verlaagd te worden of de behandeling dient permanent gestopt te worden (graad 4).

*"Hand-foot" syndroom* (ook bekend als "hand-foot" huidreactie of palmoplantaire erythrodysesthesie of door chemotherapie geïnduceerd acraal erytheem). Graad 1 "hand-and-

foot" syndroom wordt gedefinieerd als gevoelloosheid, dysesthesie/paresthesie, tinteling, pijnloze zwelling of erytheem van de handen en/of voeten en/of ongemak dat de normale dagelijkse activiteiten van de patiënt niet onmogelijk maakt.

Graad 2 "hand-and-foot" syndroom wordt gedefinieerd als pijnlijk erytheem en zwelling van de handen en/of voeten en/of ongemak dat het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten door de patiënt aantast.

Graad 3 "hand-and-foot" syndroom wordt gedefinieerd als natte desquamatie, ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn van de handen en/of voeten en/of ernstig ongemak waardoor de patiënt niet in staat is te werken of de normale dagelijkse activiteiten te verrichten. Als graad 2 of 3 "hand-and-foot" syndroom optreedt, dient de behandeling met Xeloda onderbroken te worden tot de verschijnselen verdwijnen of in intensiteit verminderen tot graad 1. Na het optreden van graad 3 "hand-and-foot" syndroom dienen de vervolgdoses Xeloda verlaagd te worden.

*Cardiotoxiciteit:* Cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, ritmestoornissen, cardiogene shock, plotseling overlijden en electrocardiografische veranderingen, is in verband gebracht met een therapie met fluoropyrimidine. Deze bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. Hartaritmieën, angina pectoris en myocardinfarct, hartfalen en cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die Xeloda kregen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Hypo- en hypercalciëmie:* Hypo- en hypercalciëmie is gemeld tijdens Xelodatherapie. Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met reeds bestaande hypo- en hypercalciëmie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel:* Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met een ziekte van het centrale of perifere zenuwstelsel b.v. hersenmetastasen of neuropathie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

*Diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding:* Er moet voorzichtigheid betracht worden bij patiënten met diabetes mellitus of een verstoring van de elektrolytenhuishouding omdat verergering kan optreden tijdens Xelodabehandeling.

*Verminderde leverfunctie:* Bij gebrek aan veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient Xeloda-gebruik nauwlettend gevolgd te worden bij patiënten met een lichte tot matige disfunctie van de lever ongeacht de aan- of afwezigheid van levermetastasen. De toediening van Xeloda dient onderbroken te worden als aan de behandeling gerelateerde verhogingen van bilirubine van meer dan 3,0 x bovengrens normaalwaarde of aan de behandeling gerelateerde verhogingen van hepatische aminotransferasen (ALT, AST) van meer dan 2,5 x bovengrens normaalwaarde optreden. De behandeling kan worden hervat wanneer deze verhogingen zijn verdwenen of zijn verminderd tot graad 1 qua intensiteit.

*Verminderde nierfunctie:* De incidentie van graad 3 of 4 bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactie met andere medicinale producten:

*Coumarine-anticoagulantia:* Bij patiënten die Xeloda samen met coumarinederivaten-anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld. Het mechanisme van de interactie met coumarinederivaten-anticoagulantia is niet duidelijk. Deze verschijnselen traden op binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de Xelodatherapie en in sommige gevallen binnen één maand na het stoppen van de Xelodatherapie. Patiënten die Xeloda samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR).

*Fenytoïne:* Tijdens het gecombineerd gebruik van Xeloda en fenytoïne zijn verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne gemeld. Patiënten die tegelijkertijd fenytoïne en Xeloda gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne.

*Folinezuur:* Een combinatiestudie met Xeloda en folinezuur wees erop dat folinezuur geen belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van Xeloda en de metabolieten ervan. Folinezuur heeft echter een effect op de farmacodynamie van Xeloda: de maximaal getolereerde dosis (MTD) van alleen Xeloda bij toepassing van het intermitterend schema, is 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag, terwijl die slechts 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag is wanneer Xeloda in combinatie met folinezuur (tweemaal daags 30 mg oraal) werd gegeven.

*Sorivudine en analoga:* Een klinische significante geneesmiddeleninteractie is beschreven tussen sorivudine en 5-FU als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door sorivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag Xeloda niet samen met sorivudine of chemische verwante analoga, zoals brivudine, toegediend worden (zie 4.3 Contra-indicaties).

*Antacida:* Het effect van een antacidum met aluminium- en magnesiumhydroxide op de farmacokinetiek van capecitabine werd onderzocht. Er was een kleine toename van de plasmaconcentratie van capecitabine en één metaboliet (5-DFCR); er was geen effect op de 3 belangrijkste metabolieten (5'-DFUR, 5-FU en FBAL).

*Allopurinol:* Interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Co-medicatie van allopurinol en Xeloda dient vermeden te worden.

*Interactie met cytochroom P-450:* Gedurende *in vitro* evaluaties, bij een concentratie van 100 µmol/l, vertoonden capecitabine en de metabolieten geen significant effect op de activiteit van menselijk hepatische microsomale P-450 isoenzymen 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 en 3A4.

*Interferon alfa:* De maximaal tolereerbare dosis van Xeloda was 2000 mg/m<sup>2</sup> per dag wanneer het gecombineerd werd met interferon alfa-2a (3 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag); wanneer Xeloda als monotherapie werd gegeven was deze dosering 3000 mg/m<sup>2</sup> per dag.

Voedselinteractie: In alle klinische studies werden de patiënten geïnstrueerd Xeloda binnen 30 minuten na een maaltijd in te nemen. Omdat de huidige veiligheids- en werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op de toediening samen met voedsel, wordt het aanbevolen Xeloda samen met voedsel in te nemen. Toediening samen met voedsel vermindert de snelheid van absorptie van capecitabine (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens).

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan met zwangere vrouwen die behandeld werden met Xeloda. Er moet echter aangenomen worden dat Xeloda foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Bij voortplantingstoxiciteitsstudies bij dieren veroorzaakte de toediening van Xeloda embryoletaliteit en teratogeniciteit. Deze bevindingen zijn de te verwachten effecten van fluoropyrimidinederivaten. Xeloda is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient aangeraden te worden zwangerschap te vermijden tijdens de therapie met Xeloda. Als vrouwen zwanger worden tijdens de therapie met Xeloda, moet duidelijk gewezen worden op de mogelijke schade voor de foetus.

Het is onbekend of Xeloda bij de mens overgaat in de moedermelk. Bij zogende muizen werden aanzienlijke hoeveelheden capecitabine en de metabolieten in de melk aangetroffen. Borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens Xelodatherapie.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Xeloda kan duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid veroorzaken. Dit kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verminderen.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen, gemeld in twee fase III studies bij patiënten met colorectaal kanker (596 patiënten), waren gastro-intestinale aandoeningen, vooral diarree, misselijkheid, braken en stomatitis, en het "hand-foot" syndroom. Het "hand-foot" syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), wordt gekarakteriseerd door gevoelloosheid, dysesthesie/paresthesie, tintelingen, pijnloze of pijnlijke zwelling of erythema, desquamatie, blaarvorming of ernstige pijn.

De volgende aanduidingen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken:

zeer vaak (> 1/10), vaak (> 1/100, < 1/10), soms (> 1/1000, < 1/100), zelden (> 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (<1/10.000, inclusief incidentele meldingen).

### *Gastro-intestinaal*

Zeer vaak: Diarree (48 %, ernstig 13 %), misselijkheid (38 %, ernstig 3 %), braken (23 %, ernstig 3 %), buikpijn (11 %, ernstig 3 %) en stomatitis (24 %, ernstig 2 %)

Vaak: Obstipatie (7 %; ernstig 0,3 %), dyspepsie (5 %; ernstig 0,2 %), pijn in de bovenbuik (6 %; ernstig 1 %), droge mond (4 %), flatulentie (4 %) en losse ontlasting (3 %).

Zelden: Gebeurtenissen gerelateerd aan inflammatie/ulceratie van slijmvliezen zoals oesofagitis, gastritis, duodenitis, colitis en gastro-intestinale bloeding.

### *Huid*

Zeer vaak: "Hand-foot" syndroom of palmoplantaire erythrodysesthesie (53 %, ernstig 17 %), dermatitis (10 %, ernstig 0,2 %).

Vaak: Alopecia (6 %), droge huid (7 %; ernstig 0,2 %), erythemateuze uitslag (5 %; ernstig 0,2 %), hyperpigmentatie van de huid (4 %; ernstig 0,2 %), pruritus (3 %; ernstig 0,3 %), nagelaandoening (3 %) en gelokaliseerde exfoliatie (2 %).

Zelden: Lichtgevoelighedsreacties, "radiation recall" syndroom, onycholyse, broze nagels, nagelverkleuring, nageldystrofie en huidfissuren.

### *Algemene bijwerkingen*

Zeer vaak: Vermoeidheid (21 %, ernstig 1,2 %).

Vaak: Pyrexie (8 %, ernstig 0,2 %), zwakte (7 %, ernstig 0,5 %), asthenie (4 %, ernstig 0,5 %), lethargie (3 %, ernstig 0,2 %) en pijn in de ledematen (3 %).

### *Neurologisch*

Vaak: Hoofdpijn (5 %), paresthesie (3 %), smaakstoornissen (5 %), duizeligheid (5 %), slapeloosheid (3 %) en hyperesthesie (2 %). De incidentie van ernstige bijwerkingen overschreed nooit de 0,3 % voor een van deze symptomen. Het merendeel van de paresthesiebijwerkingen trad op in aanwezigheid van het "hand-foot" syndroom.

Zelden: Encephalopathie, confusie en cerebellaire tekenen zoals ataxie, dysartrie, evenwichtsstoornis en coördinatiestoornis.

### *Cardiovasculair*

Vaak: Oedeem van de onderste ledematen (4 %).

Soms: Pijn op de borst, angina pectoris, myocardinfarct.

Zelden: Hartfalen, hartstilstand, cardiomyopathie, plotselinge dood, tachycardie, atriumaritmieën, waaronder atriumfibrilleren, en ventriculaire extrasystolen.

### *Hepatobiliair*

Zelden: Afwijkende leverfunctietesten, geelzucht.

Zeer Zelden: Leverfalen en cholestatische hepatitis.

### *Hematologisch*

Vaak: Graad 3 of 4 afwijkende laboratoriumwaarden (volgens NCIC/CTC): daling van hemoglobine (2 %) en neutropenie (2 %).

Soms: Thrombocytopenie.

Zelden: Beenmergdepressie en pancytopenie. Gebeurtenissen gerelateerd aan beenmergdepressie, gecompromiteerd immuunsysteem en/of slijmvliesrupturen zoals lokale en fatale systemische infecties (waaronder infecties veroorzaakt door bacteriën, virussen en schimmels) en sepsis.

### *Afwijkende biochemische laboratoriumwaarden*

Zeer Vaak: Graad 3 of 4 (volgens NCIC/CTC) toename van bilirubine (23 %).

Vaak: Graad 3 of 4 alkalische fosfatase (3 %). Hyperglykemie (6 %).

### *Overig*

Zeer vaak: Anorexia (10 %, ernstig 0,5 %)

Vaak: Dehydratie (4 %, ernstig 1,7 %), dyspnoe (4 %, ernstig 0,2 %), tranenvloed (6 %), conjunctivitis (3 %), verminderde eetlust (7 %), epistaxis (2 %), gewichtsverlies (3 %), rugpijn (3 %) en artralgie (2 %) en depressie (2 %). De incidentie van ernstige gevallen van al deze bijwerkingen was nooit hoger dan 0,3 %.

Zelden: Pijn op de borst, myalgie, oogirritatie en hoesten.

## **4.9 Overdosering**

De verschijnselen van een acute overdosering omvatten misselijkheid, braken, diarree, mucositis, gastro-intestinale irritatie en bloeding en beenmergdepressie. De medische behandeling van overdosering dient de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische interventies te omvatten om de aanwezige klinische verschijnselen te corrigeren en om de mogelijke complicaties ervan te voorkomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: cytostaticum (anti-metabool), ATC code: L01B C

Capecitabine is een niet-cytotoxisch fluoropyrimidinecarbamaat dat werkt als een oraal toegediende precursor van het cytotoxische deel, 5-fluoro-uracil (5-FU). Capecitabine wordt via verschillende enzymatische stappen geactiveerd (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens). Het enzym, betrokken bij de uiteindelijke omzetting tot 5-FU, thymidine fosforylase (ThyPase), wordt in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel in lagere concentraties.

Er is bewijs dat het metabolisme van 5-FU via de anabolische route de methyleringsreactie van deoxyuridylinezuur tot thymidylinezuur blokkeert, waardoor het interfereert met de synthese van deoxyribonucleïnezuur (DNA). De inbouw van 5-FU leidt ook tot een remming van de RNA- en eiwitsynthese. Aangezien DNA en RNA essentieel zijn voor de deling en het groeiproces van cellen zou het effect van 5-FU kunnen berusten op het creëren van een thymidine tekort dat ongebalanceerde celgroei en celdood teweegbrengt. De effecten van het DNA en RNA tekort zijn het meest uitgesproken bij die cellen die sneller prolifereren en die 5-FU sneller metaboliseren.

Gegevens, afkomstig uit twee identiek opgezette multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase 3 klinische studies, ondersteunen het gebruik van Xeloda voor de eerste-lijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectaal kanker. Bij deze studies werden 603 patiënten at random behandeld met Xeloda (2510 mg/m<sup>2</sup>/dag gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week en gegeven in driewekelijkse cycli). 604 patiënten werden at random behandeld met 5-FU en leucovorine (Mayo-schema: 20 mg/m<sup>2</sup> leucovorine IV gevolgd door 425 mg/m<sup>2</sup> IV bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 25,7 % (Xeloda) versus 16,7 % (Mayo-schema); p < 0,0002. De mediane tijd tot progressie was 140 dagen (Xeloda) versus 144 dagen (Mayo-schema). De mediane overleving was 392 dagen (Xeloda) versus 391 dagen (Mayo-schema).

Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot monotherapie met Xeloda in vergelijking met eerste-lijns combinatieschema's.

Een analyse van de veiligheidsgegevens bij patiënten met een verminderde nierfunctie bij aanvang van de behandeling, lieten een toename van de incidentie van aan de behandeling gerelateerde graad 3 en 4 bijwerkingen zien vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (respectievelijk 36 % bij patiënten zonder verminderde nierfunctie n=268, 41 % bij licht verminderde nierfunctie n=257 en 54 % bij matig verminderde nierfunctie n=59) (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens). Een verhoogde mate van dosisverlaging werd aangetoond bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (44 %); dit was 33 % bij patiënten zonder verminderde nierfunctie en 32 % bij patiënten met licht verminderde nierfunctie. Ook was er een toename in het vroegtijdig stoppen van de behandeling (21 % stoppen tijdens de eerste twee cycli); bij patiënten zonder of met licht verminderde nierfunctie was dit respectievelijk 5 % en 8 %.

### 5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van capecitabine is bestudeerd over een dosisbereik van 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/dag.

De op dag 1 en 14 gemeten parameters van capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) en 5'-deoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) waren gelijk.

De AUC van 5-FU was 30 %-35 % hoger op dag 14. Verlaging van de dosis capecitabine vermindert de systemische blootstelling aan 5-FU meer dan op grond van de dosisverlaging verwacht zou worden vanwege de niet-lineaire farmacokinetiek van de actieve metaboliet.

*Absorptie:* Na orale toediening wordt capecitabine snel en grotendeels geabsorbeerd, gevolgd door een extensieve omzetting tot de metabolieten, 5'-DFCR en 5'-DFUR. Toediening met voedsel vermindert de snelheid en de mate van capecitabine absorptie, maar heeft slechts een gering effect op de AUC van 5'-DFUR en op de AUC van de resulterende metaboliet 5-FU. Bij de dosis van 1250 mg/m<sup>2</sup> op dag 14 samen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties (C<sub>max</sub> in µg/ml) voor capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL respectievelijk 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 en 5,46. De tijd om de piekplasmaconcentraties te bereiken (T<sub>max</sub> in uren) was 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 en 3,34. De AUC<sub>0-∞</sub>-waarden in µg·uur/ml waren 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 en 36,3.

*Eiwitbinding:* *In vitro* studies met menselijk plasma hebben bewezen dat capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR en 5-FU, respectievelijk 54 %, 10 %, 62 % en 10 % eiwitgebonden zijn, voornamelijk aan albumine.

*Metabolisme:* Capecitabine wordt eerst gemetaboliseerd door hepatische carboxylesterase (5'-DFCR), wat vervolgens omgezet wordt in 5'-DFUR door cytidine-deaminase, dat voornamelijk gevonden wordt in de lever en in tumorweefsels. Verdere katalytische activatie van 5'-DFUR vindt dan plaats door thymidine fosforylase (ThyPase). De enzymen, betrokken bij de katalytische activatie, worden in tumorweefsels aangetroffen maar ook in normale weefsels, hoewel gewoonlijk in een lagere concentratie. De opeenvolgende enzymatische biotransformatie van capecitabine tot 5-FU leidt tot hogere concentraties in de tumorweefsels. In geval van colorectale tumoren blijkt de vorming van 5-FU voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn. Na orale toediening van capecitabine aan patiënten met colorectaal kanker, was de verhouding van de concentratie van 5-FU in de colorectale tumoren ten opzichte van die in de aangrenzende weefsels 3,2 (spreiding van 0,9 tot 8,0). De verhouding van de 5-FU-concentratie in de tumor ten opzichte van die in het plasma was 21,4 (spreiding van 3,9 tot 59,9; n=8) terwijl de verhouding van gezond weefsel ten opzichte van het plasma 8,9 was (spreiding van 3,0 tot 25,8; n=8). De activiteit van thymidine-fosforylase werd gemeten en werd 4 maal groter bevonden in de primaire colorectale tumor dan in aangrenzend normaal weefsel. Volgens immunohistochemische studies blijkt thymidine-fosforylase voor een groot deel in de tumorale stromacellen gelokaliseerd te zijn.

5-FU wordt verder afgebroken tot de inactieve metabolieten dihydro-5-fluoruracil (FUH<sub>2</sub>), 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) en α-fluoro-β-alanine (FBAL) door dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD), dat snelheidsbeperkend is. DPD-deficiëntie kan leiden tot toegenomen toxiciteit van capecitabine (zie 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Eliminatie:* De eliminatiehalfwaardetijd (t<sub>1/2</sub> in uren) van capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL waren respectievelijk 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 en 3,23. Capecitabine en de metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; 95,5 % van de toegediende dosis capecitabine wordt teruggevonden in de urine. De uitscheiding via de faeces is minimaal (2,6 %). De voornaamste metaboliet in de urine is FBAL, dat 57 % van de toegediende dosis



vertegenwoordigt. Ongeveer 3 % van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

*Farmacokinetiek bij speciale populaties:* Een populatie-farmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd na Xelodabehandeling van 505 patiënten met colorectaal kanker met doses van 1250 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags.

Geslacht, aanwezigheid dan wel afwezigheid van levermetastasen bij het begin van de behandeling, Karnofsky-index, totaal bilirubine, serumalbumine, ASAT en ALAT hadden geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van 5'-DFUR, 5-FU en FBAL.

*Patiënten met gestoorde leverfunctie tengevolge van levermetastasen:* Volgens een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie tengevolge van levermetastasen, kan, vergeleken met patiënten zonder gestoorde leverfunctie, de biologische beschikbaarheid en de blootstelling aan 5-FU toenemen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

*Patiënten met gestoorde nierfunctie:* Op basis van een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie zijn er geen aanwijzingen voor een effect van de creatinineklaring op de farmacokinetiek van het onveranderd geneesmiddel en 5-FU. Er werd vastgesteld dat de creatinineklaring de systemische blootstelling aan 5'-DFUR (35 % toename van de AUC als de creatinineklaring met 50 % vermindert) en aan FBAL (114 % toename van de AUC als de creatinineklaring met 50 % vermindert) beïnvloedt. FBAL is een metaboliet zonder antiproliferatieve werking.

*Bejaarden:* Op grond van de populatie-farmacokinetiekanalyse, die patiënten met een brede spreiding in leeftijd (27 tot 86 jaar) en 234 (46 %) patiënten van 65 jaar of ouder omvatte, heeft leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van 5'-DFUR en 5-FU. De AUC van FBAL nam toe met de leeftijd (20 % toename in leeftijd leidde tot een 15 % toename van de AUC van FBAL). Deze toename is waarschijnlijk te wijten aan een verandering in de nierfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitsstudies met herhaalde doses veroorzaakte dagelijkse orale toediening van capecitabine aan cynomolgus apen en aan muizen toxische effecten op de gastro-intestinale, lymfoïde en hemopoëtische systemen, typerend voor fluoropyrimidines. Deze toxische verschijnselen waren reversibel. Huidtoxiciteit, gekenmerkt door degeneratieve/regressieve veranderingen, werd bij capecitabine waargenomen. Er waren geen toxische verschijnselen met betrekking tot de lever en het CZS. Cardiovasculaire toxiciteit (b.v. PR- en QT-intervalverlenging) was detecteerbaar bij cynomolgusapen na intraveneuze toediening (100 mg/kg) maar niet na herhaalde orale dosering (1379 mg/m<sup>2</sup> per dag).

Een tweejaars carcinogenetische studie bij muizen leverde geen bewijs op voor carcinogene eigenschappen van capecitabine.

Tijdens standaard fertiliteitsonderzoeken werd verminderde fertiliteit waargenomen bij vrouwelijke muizen die capecitabine toegediend kregen; dit effect was echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode. Bovendien traden in een onderzoek gedurende 13 weken atrofische en degeneratieve veranderingen op in de voortplantingsorganen van mannelijke muizen; deze effecten waren echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode.

In embryotoxiciteits- en teratogeniciteitsstudies met muizen werd een dosis-gerelateerde toename in foetale resorptie en teratogeniciteit waargenomen. Bij apen werden abortus en embryoletaliteit waargenomen bij hoge doses, maar er was geen bewijs voor teratogeniciteit.

Capecitabine was *in vitro* niet mutageen bij bacteriën (Ames test) of zoogdiercellen (Chinese hamster V79/HPRT genmutatietest). Net als andere nucleoside analogen (d.w.z 5-FU), bleek capecitabine echter clastogeen in humane lymfocyten (*in vitro*) en er was een positieve trend in micronucleustesten van het beenmerg van muizen (*in vivo*).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: watervrije lactose, natriumcroscarmellose, hypromellose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.

Filmcoating: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxide (E172), talk.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aard van de verpakking: PVC/PE/PVDC blisters

Inhoud: 120 gefilmcoate tabletten (12 doordrukstrips met 10 tabletten)

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Verenigd Koninkrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **BIJLAGE II**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road  
Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Verenigd Koninkrijk

Vergunning voor de vervaardiging verleend op 31 maart 1993, herzien op 28 november 1996, door het Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall. Londen SW8 5 NQ, Verenigd Koninkrijk.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN  
DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN  
VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, 4.2).

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeloda 150 mg gefilmcoate tabletten  
Capecitabine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke gefilmcoate tablet bevat 150 mg capecitabine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Kleurstoffen: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxide (E172)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 gefilmcoate tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet boven 30°C bewaren



**10. ZO NODIG, BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Verenigd Koninkrijk.

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/0/00/000/000

**13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeloda 150 mg gefilmcoate tabletten  
Capecitabine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeloda 500 mg gefilmcoate tabletten  
Capecitabine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke gefilmcoate tablet bevat 500 mg capecitabine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Kleurstoffen: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxide (E172)

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

120 gefilmcoate tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees vóór gebruik de ingesloten bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet boven 30°C bewaren

**10. ZO NODIG, BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Verenigd Koninkrijk.

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/0/00/000/000

**13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE LEVERING**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xeloda 500 mg gefilmcoate tabletten  
Capecitabine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER

### Lees deze bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem nog een keer nodig.
- Raadpleeg uw dokter of apotheker, als u aanvullende vragen heeft.
- Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders.  
Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

### In deze bijsluiter:

1. Wat is Xeloda en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat moet u weten voordat u Xeloda inneemt
3. Hoe wordt Xeloda ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xeloda

Xeloda 150 mg gefilmcoate tablet  
capecitabine

- De werkzame stof is capecitabine (150 mg per gefilmcoate tablet)
- De andere hulpstoffen zijn:
  - De tabletkern: watervrije lactose, natriumcroscarmellose, hypromellose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.
  - Filmcoating: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxyde (E172), talk.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Verenigd Koninkrijk

De fabrikant verantwoordelijk voor de vrijgifte:

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

## 1. WAT IS XELODA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xeloda gefilmcoate tabletten 150 mg zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 60 stuks.

Xeloda behoort tot de groep geneesmiddelen, bekend als “cytostatische middelen”, die de groei stoppen van kankercellen. Xeloda bevat de stof capecitabine, die op zichzelf geen cytostatisch middel is. Pas als het in het lichaam is opgenomen, wordt het omgezet in een cytostatisch middel (voornamelijk in het tumorweefsel).

Xeloda wordt door dokters voorgeschreven voor de behandeling van kanker van de dikke darm of de endeldarm.



## 2. WAT MOET U WETEN VOORDAT U XELODA INNEEMT

**Neem Xeloda niet in:** als u overgevoelig (allergisch) bent voor capecitabine of voor een van de andere hulpstoffen. Laat het uw dokter daarom weten wanneer u weet dat u allergisch of overgevoelig bent voor Xeloda. Neem Xeloda niet in als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u lijdt aan bloedziekten of leverkwalen of als u nierproblemen hebt.

### **Pas goed op met Xeloda:**

Voordat u met de behandeling begint, moet u uw dokter vertellen of

- u lijdt aan lever- of nierziekten
- u lijdt aan andere ziekten of aan andere ziekten hebt geleden zoals hartproblemen of pijn op de borst
- u lijdt aan een hersenziekte
- uw calciumhuishouding verstoord is
- u lijdt aan suikerziekte

### **Inname van Xeloda met voedsel en drank:**

U moet Xeloda binnen 30 minuten na de maaltijd innemen.

### **Zwangerschap**

Voor dat de behandeling van start gaat, dient u het uw dokter te vertellen als u zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn, of wanneer u van plan bent zwanger te worden. U mag geen Xeloda gebruiken wanneer u zwanger bent of denkt het te zijn.

### **Borstvoeding**

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Xeloda.

### **Rijvaardigheid en bediening van machines:**

Als u zich duizelig voelt, misselijk bent of vermoeid bent na inname van Xeloda kan dit mogelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

### **Inname van Xeloda samen met andere geneesmiddelen:**

Voordat u met de behandeling begint, dient uw behandelend dokter op de hoogte te zijn van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt of onlangs hebt gebruikt (ook geneesmiddelen die niet voorgeschreven zijn door een dokter). Dit is van buitengewoon belang, omdat het innemen van meer dan een geneesmiddel tegelijk een versterkend of verzwakkend effect kan hebben op de werking van de geneesmiddelen. U moet vooral voorzichtig zijn als u geneesmiddelen tegen jicht (allopurinol), bloedverdunnende middelen (coumarine, warfarine), bepaalde geneesmiddelen tegen virussen (sorivudine en brivudine) of geneesmiddelen tegen toevallen of bevingen (fenytoïne) gebruikt.

## 3. HOE WORDT XELODA INGENOMEN

Neem de tabletten met **water** in.

De dokter zal een aan *uw situatie* aangepaste dosis en een aangepast behandelingschema voorschrijven. De dokter kan vragen bij elke dosis een combinatie van *150 mg* en *500 mg* tabletten in te nemen.

- Neem de tabletten van de **ochtend- en de avonddosis** in volgens de door de dokter voorgeschreven combinatie.

- Neem de tabletten in **binnen 30 minuten na het beëindigen van een maaltijd** (ontbijt en avondeten).
- Het is belangrijk dat u alle medicatie neemt zoals door de dokter is voorgeschreven.

Het wordt aanbevolen om Xeloda 14 dagen in te nemen gevolgd door een rustperiode (zonder geneesmiddel) van 7 dagen in een cyclus van 21 dagen. De dokter zal bepalen hoeveel behandelingscycli bij u nodig zijn.

**Als u meer tabletten hebt ingenomen dan u zou mogen**, neem dan contact met uw dokter op voordat u de volgende dosis neemt.

**Als u een dosis bent vergeten:** neem de vergeten dosis dan helemaal niet in en verdubbel niet de volgende dosis maar volg het normale doseringsschema en raadpleeg uw dokter.

#### **Verschijnselen wanneer de behandeling met Xeloda wordt gestopt:**

Het stoppen van de behandeling met Xeloda veroorzaakt geen bijwerkingen.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Xeloda bijwerkingen hebben.

De meest voorkomende bijwerkingen van Xeloda zijn:

- diarree, misselijkheid, braken, stomatitis (zweren in de mond en keel) en buikpijn,
- “hand-foot”- huid reactie (de handpalmen of de voetzolen tintelen, worden gevoelloos, pijnlijk, gezwollen of rood), huiduitslag, droge of jeukende huid.
- vermoeidheid.

Deze bijwerkingen kunnen ernstig worden; het is daarom belangrijk **onmiddellijk contact met de dokter op te nemen** als bij u een bijwerking begint op te treden. Dit kan van belang zijn om het voortduren of het ernstig worden van de bijwerking te voorkomen. De dokter kan u aanbevelen de dosering te verlagen en/of de behandeling met Xeloda tijdelijk te staken.

**STOP** onmiddellijk met het innemen van Xeloda en neem contact met de dokter op als een van de volgende symptomen optreedt:

- **Diarree:** als u elke dag meer dan 4 keer ontlasting hebt of diarree ‘s nachts.
- **Braken:** als u in een periode van 24 uur meer dan een keer moet braken.
- **Misselijkheid:** als u uw eetlust verliest en de hoeveelheid voedsel die u elke dag nuttigt veel minder is dan normaal.
- **Stomatitis:** als de mond pijnlijk, rood of gezwollen is of als u zweren in de mond hebt.
- **“Hand-foot”- huid reactie:** als de handen en/of de voeten pijnlijk, gezwollen en rood zijn.

Als ze vroeg genoeg worden opgemerkt verbeteren deze bijwerkingen gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de behandeling is gestopt. Als de bijwerkingen echter blijven voortbestaan, neem dan onmiddellijk contact op met de dokter. De dokter kan u aanbevelen de behandeling opnieuw te beginnen met een lagere dosis.

Andere minder voorkomende en gewoonlijk minder ernstige bijwerkingen zijn waargenomen: daling van het aantal witte of rode bloedcellen, huiduitslag, licht haarverlies, vermoeidheid, koorts, zwakte, slaperigheid, hoofdpijn, gevoelloosheid of gevoel van tinteling,

smaakveranderingen, duizeligheid, slapeloosheid, gezwollen benen, verlies van eetlust, obstipatie en uitdroging.

Wanneer u zich zorgen maakt over deze of andere onverwachte bijwerkingen, bespreek deze dan met uw dokter. Als andere bijwerkingen optreden die niet genoemd worden in deze bijsluiting, raadpleeg dan de dokter of de apotheker.

## 5. HOE BEWAART U XELODA

Buiten het bereik en uit het zicht van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet na de uiterste gebruiksdatum (EXP) die op de buitenverpakking en de doordrukstrip vermeld staat.

### **Aanvullende informatie**

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {datum}**

## BIJSLUITER

### **Lees deze bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel te gebruiken.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem nog een keer nodig.
- Raadpleeg uw dokter of apotheker, als u aanvullende vragen heeft.
- Dit geneesmiddel is alleen aan u voorgeschreven. Geef het dus niet door aan iemand anders.  
Het kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als ze dezelfde verschijnselen hebben als u.

### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Xeloda en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat moet u weten voordat u Xeloda inneemt
3. Hoe wordt Xeloda ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xeloda

Xeloda 500 mg gefilmcoate tablet  
capecitabine

- De werkzame stof is capecitabine (500 mg per gefilmcoate tablet)
- De andere hulpstoffen zijn:
  - De tabletkern: watervrije lactose, natriumcroscarmellose, hypromellose, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.
  - Filmcoating: titaniumdioxide (E171), geel en rood ijzeroxyde (E172), talk.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Roche Registration Limited  
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City  
Hertfordshire, AL7 3AY  
Verenigd Koninkrijk

De fabrikant verantwoordelijk voor de vrijgifte:

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

## **1. WAT IS XELODA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Xeloda gefilmcoate tabletten 500 mg zijn verkrijgbaar in verpakkingen van 120 stuks.

Xeloda behoort tot de groep geneesmiddelen, bekend als “cytostatische middelen”, die de groei stoppen van kankercellen. Xeloda bevat de stof capecitabine, die op zichzelf geen cytostatisch middel is. Pas als het in het lichaam is opgenomen, wordt het omgezet in een cytostatisch middel (voornamelijk in het tumorweefsel).

Xeloda wordt door dokters voorgeschreven voor de behandeling van kanker van de dikke darm of de endeldarm.

## 2. WAT MOET U WETEN VOORDAT U XELODA INNEEMT

**Neem Xeloda niet in:** als u overgevoelig (allergisch) bent voor capecitabine of voor een van de andere hulpstoffen. Laat het uw dokter daarom weten wanneer u weet dat u allergisch of overgevoelig bent voor Xeloda. Neem Xeloda niet in als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u lijdt aan bloedziekten of leverkwalen of als u nierproblemen hebt.

### **Pas goed op met Xeloda:**

Voordat u met de behandeling begint, moet u uw dokter vertellen of

- u lijdt aan lever- of nierziekten
- u lijdt aan andere ziekten of aan andere ziekten hebt geleden zoals hartproblemen of pijn op de borst
- u lijdt aan een hersenziekte
- uw calciumhuishouding verstoord is
- u lijdt aan suikerziekte

### **Inname van Xeloda met voedsel en drank:**

U moet Xeloda binnen 30 minuten na de maaltijd innemen.

### **Zwangerschap**

Voor dat de behandeling van start gaat, dient u het uw dokter te vertellen als u zwanger bent, als u denkt zwanger te zijn, of wanneer u van plan bent zwanger te worden. U mag geen Xeloda gebruiken wanneer u zwanger bent of denkt het te zijn.

### **Borstvoeding**

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Xeloda.

### **Rijvaardigheid en bediening van machines:**

Als u zich duizelig voelt, misselijk bent of vermoeid bent na inname van Xeloda kan dit mogelijk invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

### **Inname van Xeloda samen met andere geneesmiddelen:**

Voordat u met de behandeling begint, dient uw behandelend dokter op de hoogte te zijn van alle andere geneesmiddelen die u gebruikt of onlangs hebt gebruikt (ook geneesmiddelen die niet voorgeschreven zijn door een dokter). Dit is van buitengewoon belang, omdat het innemen van meer dan een geneesmiddel tegelijk een versterkend of verzwakkend effect kan hebben op de werking van de geneesmiddelen. U moet vooral voorzichtig zijn als u geneesmiddelen tegen jicht (allopurinol), bloedverdünnende middelen (coumarine, warfarine), bepaalde geneesmiddelen tegen virussen (sorivudine en brivudine) of geneesmiddelen tegen toevallen of bevingen (fenytoïne) gebruikt.

## 3. HOE WORDT XELODA INGENOMEN

Neem de tabletten met **water** in.

De dokter zal een aan uw *situatie* aangepaste dosis en een aangepast behandelingschema voorschrijven. De dokter kan vragen bij elke dosis een combinatie van 150 mg en 500 mg tabletten in te nemen.

- Neem de tabletten van de **ochtend- en de avonddosis** in volgens de door de dokter voorgeschreven combinatie.

- Neem de tabletten in **binnen 30 minuten na het beëindigen van een maaltijd** (ontbijt en avondeten).
- Het is belangrijk dat u alle medicatie neemt zoals door de dokter is voorgeschreven.

Het wordt aanbevolen om Xeloda 14 dagen in te nemen gevolgd door een rustperiode (zonder geneesmiddel) van 7 dagen in een cyclus van 21 dagen. De dokter zal bepalen hoeveel behandelingscycli bij u nodig zijn.

**Als u meer tabletten hebt ingenomen dan u zou mogen**, neem dan contact met uw dokter op voordat u de volgende dosis neemt.

**Als u een dosis bent vergeten:** neem de vergeten dosis dan helemaal niet in en verdubbel niet de volgende dosis maar volg het normale doseringsschema en raadpleeg uw dokter.

#### **Verschijnselen wanneer de behandeling met Xeloda wordt gestopt:**

Het stoppen van de behandeling met Xeloda veroorzaakt geen bijwerkingen.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Xeloda bijwerkingen hebben.

De meest voorkomende bijwerkingen van Xeloda zijn:

- diarree, misselijkheid, braken, stomatitis (zweren in de mond en keel) en buikpijn,
- “hand-foot”- huid reactie (de handpalmen of de voetzolen tintelen, worden gevoelloos, pijnlijk, gezwollen of rood), huiduitslag, droge of jeukende huid.
- vermoeidheid.

Deze bijwerkingen kunnen ernstig worden; het is daarom belangrijk **onmiddellijk contact met de dokter op te nemen** als bij u een bijwerking begint op te treden. Dit kan van belang zijn om het voortduren of het ernstig worden van de bijwerking te voorkomen. De dokter kan u aanbevelen de dosering te verlagen en/of de behandeling met Xeloda tijdelijk te staken.

**STOP** onmiddellijk met het innemen van Xeloda en neem contact met de dokter op als een van de volgende symptomen optreedt:

- **Diarree:** als u elke dag meer dan 4 keer ontlasting hebt of diarree ‘s nachts.
- **Braken:** als u in een periode van 24 uur meer dan een keer moet braken.
- **Misselijkheid:** als u uw eetlust verliest en de hoeveelheid voedsel die u elke dag nuttigt veel minder is dan normaal.
- **Stomatitis:** als de mond pijnlijk, rood of gezwollen is of als u zweren in de mond hebt.
- **“Hand-foot”- huid reactie:** als de handen en/of de voeten pijnlijk, gezwollen en rood zijn.

Als ze vroeg genoeg worden opgemerkt verbeteren deze bijwerkingen gewoonlijk binnen 2 tot 3 dagen nadat de behandeling is gestopt. Als de bijwerkingen echter blijven voortbestaan, neem dan onmiddellijk contact op met de dokter. De dokter kan u aanbevelen de behandeling opnieuw te beginnen met een lagere dosis.

Andere minder voorkomende en gewoonlijk minder ernstige bijwerkingen zijn waargenomen: daling van het aantal witte of rode bloedcellen, huiduitslag, licht haarverlies, vermoeidheid, koorts, zwakte, slaperigheid, hoofdpijn, gevoelloosheid of gevoel van tinteling,



smaakveranderingen, duizeligheid, slapeloosheid, gezwollen benen, verlies van eetlust, obstipatie en uitdroging.

Wanneer u zich zorgen maakt over deze of andere onverwachte bijwerkingen, bespreek deze dan met uw dokter. Als andere bijwerkingen optreden die niet genoemd worden in deze bijsluiter, raadpleeg dan de dokter of de apotheker.

## 5. HOE BEWAART U XELODA

Buiten het bereik en uit het zicht van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet na de uiterste gebruiksdatum (EXP) die op de buitenverpakking en de doordrukstrip vermeld staat.

### **Aanvullende informatie**

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {datum}**