

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten

Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Capecitabin.

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Capecitabin.

Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 500 mg Capecitabin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

*Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 7 mg Lactose.

*Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 15 mg Lactose.

*Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 25 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten sind hell-pfirsichfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten, 11,4 mm lang und 5,3 mm breit, mit der Prägung „150“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten sind weiße bis beigefarbene, längliche, bikonvexe Tabletten, 14,6 mm lang und 6,7 mm breit, mit der Prägung „300“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten sind pfirsichfarbene, längliche, bikonvexe Tabletten, 15,9 mm lang und 8,4 mm breit, mit der Prägung „500“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Capecitabin Accord wird angewendet:

- zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) (siehe Abschnitt 5.1).
- zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit einem Platinhaltigen Anwendungsschema als *First-line*-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).
- in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.
- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Capecitabin Accord sollte ausschließlich von einem entsprechend qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel besitzt. Eine sorgfältige Überwachung aller Patienten wird während des ersten Behandlungszyklus empfohlen.

Bei einem Fortschreiten der Erkrankung oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen soll die Behandlung abgebrochen werden. Berechnungen für die Standarddosierung und für reduzierte Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche werden für Capecitabin Accord Anfangsdosierungen von 1250 mg/m<sup>2</sup> und 1000 mg/m<sup>2</sup> in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Dosierung

Dosierungsempfehlung (siehe Abschnitt 5.1)

Monotherapie

*Kolon-, Kolorektal- und Mammakarzinom*

Die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms oder zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms 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. Als Dauer der adjuvanten Behandlung von Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III werden insgesamt 6 Monate empfohlen.

Kombinationstherapie

*Kolon-, Kolorektal- und Magenkarzinom*

In der Kombinationstherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin im Falle einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, auf 800-1000 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden. Im Falle einer fortdauernden Einnahme sollte die Anfangsdosis von Capecitabin auf 625 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Kombination mit Irinotecan beträgt die empfohlene Anfangsdosis 800 mg/m<sup>2</sup> bei einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause kombiniert mit 200 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan an Tag 1. Der Einschluss von Bevacizumab in die Kombinationstherapie hat keinen Einfluss auf die Capecitabin-Anfangsdosis. Bei Patienten, die die Capecitabin-Cisplatin-Kombination erhalten sollen, wird vor der Cisplatin-Gabe entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cisplatin eine Prämedikation zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Hydratation und Antiemetese begonnen. Bei Patienten, die die Capecitabin-Oxaliplatin-Kombination erhalten sollen, wird eine antiemetische Prämedikation entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale von Oxaliplatin empfohlen.

Die empfohlene Behandlungsdauer der adjuvanten Therapie von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III beträgt 6 Monate.

Mammakarzinom

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, kombiniert mit 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen. Für Patienten, die die Kombinationstherapie aus Capecitabin und Docetaxel erhalten, sollte vor der Gabe von Docetaxel, entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Docetaxel, eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid, wie z. B. Dexamethason, erfolgen.

Capecitabin Accord Dosisberechnungen

*Siehe Tabellen 1 und 2 auf der folgenden Seite.*

**Tabelle 1: Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin-Anfangsdosierung von 1250 mg/m<sup>2</sup>**

| Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) | Dosierung 1250 mg/m <sup>2</sup> (zweimal täglich) |   |        |        |                         |                         |
|------------------------------------|--|---|--------|--------|-------------------------|-------------------------|
|                                    | Standarddosis                                      | Anzahl der 150 mg, 300 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends) |        |        | Reduzierte Dosis (75 %) | Reduzierte Dosis (50 %) |
|                                    | 1250 mg/m <sup>2</sup>                             |   |        |        | 950 mg/m <sup>2</sup>   | 625 mg/m <sup>2</sup>   |
|                                    | Dosis pro Einnahme (mg)                            | 150 mg  | 300 mg | 500 mg | Dosis pro Einnahme (mg) | Dosis pro Einnahme (mg) |
| ≤ 1,26                             | 1500   | -   | -      | 3      | 1150                    | 800                     |
| 1,27 - 1,38                        | 1650   | 1   | -      | 3      | 1300                    | 800                     |
| 1,39 - 1,52                        | 1800   | -   | 1      | 3      | 1450                    | 950                     |
| 1,53 - 1,66                        | 2000   | -   | -      | 4      | 1500                    | 1000                    |
| 1,67 - 1,78                        | 2150   | 1   | -      | 4      | 1650                    | 1000                    |
| 1,79 - 1,92                        | 2300   | -   | 1      | 4      | 1800                    | 1150                    |
| 1,93 - 2,06                        | 2500   | -   | -      | 5      | 1950                    | 1300                    |
| 2,07 - 2,18                        | 2650   | 1   | -      | 5      | 2000                    | 1300                    |
| ≥ 2,19                             | 2800   | -   | 1      | 5      | 2150                    | 1450                    |

**Tabelle 2: Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin Anfangsdosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup>**

| Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) | Dosierung 1000 mg/m <sup>2</sup> (zweimal täglich) |   |        |        |                         |                         |
|------------------------------------|--|---|--------|--------|-------------------------|-------------------------|
|                                    | Standarddosis                                      | Anzahl der 150 mg, 300 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends) |        |        | Reduzierte Dosis (75 %) | Reduzierte Dosis (50 %) |
|                                    | 1000 mg/m <sup>2</sup>                             |   |        |        | 750 mg/m <sup>2</sup>   | 500 mg/m <sup>2</sup>   |
|                                    | Dosis pro Einnahme (mg)                            | 150 mg  | 300 mg | 500 mg | Dosis pro Einnahme (mg) | Dosis pro Einnahme (mg) |
| ≤ 1,26                             | 1150   | 1   | -      | 2      | 800                     | 600                     |
| 1,27 - 1,38                        | 1300   | -   | 1      | 2      | 1000                    | 600                     |
| 1,39 - 1,52                        | 1450   | 1   | 1      | 2      | 1100                    | 750                     |
| 1,53 - 1,66                        | 1600   | -   | 2      | 2      | 1200                    | 800                     |
| 1,67 - 1,78                        | 1750   | 1   | 2      | 2      | 1300                    | 800                     |
| 1,79 - 1,92                        | 1800   | -   | 1      | 3      | 1400                    | 900                     |
| 1,93 - 2,06                        | 2000   | -   | -      | 4      | 1500                    | 1000                    |
| 2,07 - 2,18                        | 2150   | 1   | -      | 4      | 1600                    | 1050                    |
| ≥ 2,19                             | 2300   | -   | 1      | 4      | 1750                    | 1100                    |

**Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung:****Allgemeines**

Die Nebenwirkungen von Capecitabin können durch symptomatische Behandlung und/oder eine Änderung der Dosierung (Unterbrechung der Behandlung oder Dosisreduzierung) beherrscht werden. Wenn die Dosis reduziert wurde, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr erhöht werden. Bei Unverträglichkeiten, die sich nach der Beurteilung des behandelnden Arztes wahrscheinlich nicht schwerwiegend oder lebensbedrohend ausprägen werden, wie z. B. Alopezie, Geschmacksveränderungen oder Nagelstörungen, kann die Behandlung unter Beibehaltung der selben Dosierung ohne Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung fortgesetzt werden. Patienten, die Capecitabin einnehmen, sollen über die Notwendigkeit unter-

richtet werden, die Behandlung sofort zu unterbrechen, wenn Nebenwirkungen mäßiger oder schwerer Ausprägung auftreten. Wenn eine Einnahme von Capecitabin aufgrund von Nebenwirkungen ausgelassen wurde, soll sie nicht ersetzt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkungen werden folgende Dosismodifikationen empfohlen:

**Capecitabin Accord 150 mg und 500 mg Filmtabletten**

Siehe Tabelle 3 auf der folgenden Seite.

**Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten**

Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

Tabelle 3: Übersicht zur Capecitabin-Dosisreduktion (3-wöchiger Therapiezyklus oder fortdauernde Behandlung)

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

Tabelle 4: Übersicht zur Capecitabin-Dosisreduktion (3-wöchiger Therapiezyklus oder fortdauernde Behandlung)

|                                    | Dosierung 1250 mg/m <sup>2</sup> (zweimal täglich) |  |        |        |  |  |
|------------------------------------|--|--|--------|--------|--|--|
|                                    | Volle Dosis<br>1250 mg/m <sup>2</sup>              | Anzahl 150 mg Tabletten, 300 mg Tabletten und/oder 500 mg Tabletten pro Anwendung (Anwendung jeweils morgens und abends) |        |        | Reduzierte Dosis (75 %)<br>950 mg/m <sup>2</sup> | Reduzierte Dosis (50 %)<br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Körperoberfläche (m <sup>2</sup> ) | Dosis pro Anwendung (mg)                           | 150 mg   | 300 mg | 500 mg | Dosis pro Anwendung (mg)                         | Dosis pro Anwendung (mg)                         |
| ≤ 1,26                             | 1500   | -  | -      | 3      | 1150   | 800  |
| 1,27 - 1,38                        | 1650   | 1  | -      | 3      | 1300   | 800  |
| 1,39 - 1,52                        | 1800   | -  | 1      | 3      | 1450   | 950  |
| 1,53 - 1,66                        | 2000   | -  | -      | 4      | 1500   | 1000   |
| 1,67 - 1,78                        | 2150   | 1  | -      | 4      | 1650   | 1000   |
| 1,79 - 1,92                        | 2300   | -  | 1      | 4      | 1800   | 1150   |
| 1,93 - 2,06                        | 2500   | -  | -      | 5      | 1950   | 1300   |
| 2,07 - 2,18                        | 2650   | 1  | -      | 5      | 2000   | 1300   |
| ≥ 2,19                             | 2800   | -  | 1      | 5      | 2150   | 1450   |

\* Entsprechend der Common Toxicity Criteria (Version 1) der National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) oder der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Cancer Therapy Evaluation Program des US National Cancer Institute, Version 4.0. Zu Hand-Fuß-Syndrom und Hyperbilirubinämie siehe Abschnitt 4.4.

### Hämatologie

Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von  $< 1,5 \times 10^9/l$  und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/l$  dürfen nicht mit Capecitabin behandelt werden. Wenn ungeplante Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus einen Abfall der Neutrophilenzahl unter  $1,0 \times 10^9/l$  oder der Plättchenzahl unter  $75 \times 10^9/l$  zeigen, muss die Capecitabin-Behandlung unterbrochen werden.

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

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

Wenn zu Beginn eines Therapiezyklus ein späterer Behandlungsbeginn mit entweder Capecitabin oder dem (den) Kombinationspartner(n) angezeigt ist, sollten jegliche Therapien solange ausgesetzt werden, bis die Voraussetzungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit allen Arzneimitteln erfüllt sind.

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

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

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

### Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen bei fortdauernder Anwendung von Capecitabin in Kombination mit anderen Arzneimitteln

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

### Dosisanpassung bei bestimmten Patientengruppen

#### Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

#### Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Capecitabin ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn  $< 30 \text{ ml/min}$  [Cockcroft und Gault]). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn  $30 - 50 \text{ ml/min}$ ) gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn wird eine Dosisreduktion auf 75 % der  $1250 \text{ mg/m}^2$ -Startdosis empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn und einer Startdosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn  $51 - 80 \text{ ml/min}$ ) 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 3 angeführt. Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter  $30 \text{ ml/min}$  abfällt, muss Capecitabin Accord abgesetzt werden. Die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion gelten gleichermaßen für die Monotherapie wie für die Kombinationstherapie (siehe auch den untenstehenden Abschnitt „Ältere Patienten“).

#### Ältere Patienten:

Eine Anpassung der Anfangsdosis ist während der Capecitabin-Monotherapie nicht erforderlich. Jedoch scheinen die Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren.

Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit anderen Arzneimitteln erlitten ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mehr Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 - einschließlich solcher, die zu einem Absetzen der Therapie führten - als jüngere Patienten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten ab 60 Jahren wird empfohlen.

– Bei Kombination mit Docetaxel: Bei Patienten, die 60 Jahre oder älter waren, wurde eine Zunahme der behandlungsbedingten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 und der behandlungsbedingten schwer-

wiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, wird eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 75 % ( $950 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich) empfohlen. Wenn bei Patienten ab 60 Jahren, die mit einer reduzierten Capecitabin-Anfangsdosis in Kombination mit Docetaxel behandelt werden, keine Nebenwirkungen beobachtet werden, kann die Capecitabin-Dosis vorsichtig auf  $1250 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich erhöht werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt in den Anwendungsgebieten Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom keinen relevanten Nutzen von Capecitabin bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Capecitabin Accord Filmtabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen und im Ganzen geschluckt werden.

Capecitabin Accord Filmtabletten sollten nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
- Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil,
- Bekannter, vollständiger Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel (siehe Abschnitt 4.4),
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 30 \text{ ml/min}$ ),
- Kürzliche oder gleichzeitige Behandlung mit Brivudin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 zu Arzneimittelwechselwirkungen).
- Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Dosislimitierende Nebenwirkungen

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

Diarrhö

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

Dehydrierung

Eine Dehydrierung muss vermieden oder bei ihrem Beginn ausgeglichen werden. Patienten mit Gewichtsverlust, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können schnell dehydrieren. Eine Dehydrierung kann zu akutem Nierenversagen führen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung oder bei gleichzeitiger Anwendung von Capecitabin und Arzneimitteln mit bekannter Nephrotoxizität. Akutes Nierenversagen infolge einer Dehydrierung kann potenziell tödlich sein. Bei Auftreten einer Dehydrierung vom Grad 2 oder höher muss die Behandlung mit Capecitabin sofort unterbrochen und die Dehydrierung ausgeglichen werden. Die Behandlung darf erst wieder aufgenommen werden, wenn der Patient rehydriert ist und die etwaigen Ursachen der Dehydrierung beseitigt wurden oder unter Kontrolle sind. Erforderlichenfalls müssen Dosisanpassungen gemäß dem zugrunde liegenden unerwünschten Ereignis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Hand-Fuß-Syndrom

Hand-Fuß-Syndrom (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodyssäthese 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. Ein persistierendes oder schweres Hand-Fuß-Syndrom (Grad 2 und höher) kann letztendlich zu einem Verlust der

Fingerabdrücke führen, was die Identifizierung der Patienten beeinträchtigen kann. Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von Capecitabin unterbrochen werden, bis die Beschwerden verschwinden oder die Intensität sich auf Grad 1 vermindert. Die Capecitabin Dosis soll nach einem Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom reduziert werden. Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Cisplatin wird die Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) zur symptomatischen oder sekundär-prophylaktischen Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms nicht empfohlen, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B<sub>6</sub> in der Literatur beschrieben ist. Es gibt einige Hinweise auf die Wirksamkeit von Dexpantenol in der Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms bei Patienten, die mit Capecitabin Accord behandelt werden.

Kardiotoxizität

Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluoridierten Pyrimidinen in Verbindung gebracht (einschließlich sehr seltene Fälle von QT-Zeit-Verlängerung). Diese Nebenwirkungen können bei Patienten mit einer Erkrankung der Herzkranzgefäße in der Vorgeschichte häufiger auftreten. Herzrhythmusstörungen (einschließlich Kammerflimmern, Torsade de pointes und Bradykardie), Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind bei Patienten beobachtet worden, die Capecitabin erhalten haben. Die Anwendung bei Patienten, aus deren Vorgeschichte schwere Herzerkrankungen, Arrhythmien und Angina pectoris bekannt sind, darf nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.8).

Hypo- oder Hyperkalzämie

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

Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems

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

Diabetes mellitus oder Störungen im Elektrolythaushalt

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

Antikoagulation mit Coumarin-Derivaten

In einer Interaktionsstudie, in der eine Einzeldosis von Warfarin verabreicht wurde, wurde eine signifikante Zunahme der mittleren AUC von S-Warfarin um 57 % beobachtet. Dieses

Ergebnis legt eine Wechselwirkung, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung des Isoenzym Cytochrom P450 2C9 durch Capecitabin, nahe. Bei Patienten, die gleichzeitig Capecitabin und eine gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Coumarin-Derivaten erhalten, sollte die Blutgerinnung (Prothrombinratio [INR] oder Prothrombinzeit) engmaschig überwacht und die Dosis des Antikoagulans entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Brivudin

Brivudin darf nicht zusammen mit Capecitabin angewendet werden. Todesfälle in Folge dieser Arzneimittelwechselwirkung wurden berichtet. Nach dem Ende einer Behandlung mit Brivudin und vor dem Beginn einer Therapie mit Capecitabin bedarf es einer Wartezeit von mindestens 4 Wochen. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis Capecitabin begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Für den Fall einer versehentlichen Gabe von Brivudin bei Patienten, die mit Capecitabin behandelt werden, müssen wirksame Maßnahmen ergriffen werden, um die Toxizität von Capecitabin zu reduzieren. Eine sofortige Einweisung ins Krankenhaus wird empfohlen. Es sollten alle Maßnahmen ergriffen werden, um systemischen Infektionen und einer Dehydrierung vorzubeugen.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Da Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberschäden fehlen, sollte die Anwendung von Capecitabin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sorgfältig überwacht werden, unabhängig vom Vorhandensein von Lebermetastasen. Die Gabe von Capecitabin sollte unterbrochen werden, wenn behandlungsbedingte Erhöhungen des Bilirubinwertes von  $> 3,0$ -mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) oder behandlungsbedingte Erhöhungen der hepatischen Aminotransferasen (ALT, AST) von 2,5-mal der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) auftreten. Die Behandlung mit Capecitabin als Monotherapie kann wieder aufgenommen werden, wenn der Bilirubinwert auf  $\leq 3,0 \times$  ULN abnimmt bzw. die Werte für die hepatischen Aminotransferasen auf  $\leq 2,5 \times$  ULN abnehmen.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel:

Die DPD-Aktivität ist im Katabolismus von 5-Fluorouracil geschwindigkeitsbestimmend (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit DPD-Mangel haben daher ein erhöhtes Risiko für fluoropyrimidinbedingte Toxizität, wie z. B.

Stomatitis, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Neutropenie und Neurotoxizität. Eine durch DPD-Mangel bedingte Toxizität tritt gewöhnlich während des ersten Behandlungszyklus oder nach einer Dosiserhöhung auf.

#### Vollständiger DPD-Mangel

Ein vollständiger DPD-Mangel ist selten (0,01 - 0,5 % der Kaukasier). Patienten mit vollständigem DPD-Mangel haben ein hohes Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Toxizität und dürfen nicht mit Capecitabin Accord behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Partieller DPD-Mangel

Ein partieller DPD-Mangel betrifft schätzungsweise 3 - 9 % der kaukasischen Bevölkerung. Patienten mit partiellem DPD-Mangel haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Toxizität. Es sollte eine reduzierte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden, um diese Toxizität zu begrenzen. Ein DPD-Mangel ist als ein Parameter zu betrachten, der in Verbindung mit anderen Routinemaßnahmen für eine Dosisreduktion zu berücksichtigen ist. Eine Reduzierung der Anfangsdosis kann die Wirksamkeit der Behandlung beeinflussen. Wenn keine schwerwiegende Toxizität vorliegt, können die nachfolgenden Dosen unter engmaschiger Überwachung erhöht werden.

#### Untersuchungen auf DPD-Mangel

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Capecitabin Accord eine Phänotyp- und/oder Genotyp-Untersuchung durchzuführen, auch wenn Unsicherheiten hinsichtlich der optimalen Testmethoden vor der Behandlung bestehen. Geltende klinischen Leitlinien sind zu berücksichtigen.

#### Genotypische Charakterisierung des DPD-Mangels

Durch vor der Behandlung durchgeführte Untersuchungen auf seltene Mutationen des DPYD-Gens können Patienten mit DPD-Mangel identifiziert werden.

Die vier DPYD-Varianten c.1905+1G>A [auch bekannt als DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 können zu vollständig fehlender oder verringerter enzymatischer DPD-Aktivität führen. Auch andere seltene Varianten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizität verbunden sein. Es ist bekannt, dass bestimmte homozygote und komplex heterozygote Mutationen im DPYD-Genort (z. B. Kombinationen der vier Varianten mit mindestens einem Allel von c.1905+1G>A oder c.1679T>G) ein vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen der enzymatischen DPD-Aktivität zur Folge haben können.

Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (einschließlich der Varianten c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/

HapB3) haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Toxizität, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden.

Die Häufigkeit des heterozygoten c.1905+1G>A-Genotyps im DPYD-Gen bei kaukasischen Patienten beträgt etwa 1 %, 1,1 % für c.2846A>T, 2,6 - 6,3 % für c.1236G>A/HapB3-Varianten und 0,07 - 0,1 % für c.1679T>G.

Informationen zur Häufigkeit dieser vier DPYD-Varianten in anderen Populationen als Kaukasier sind begrenzt. Gegenwärtig geht man davon aus, dass die vier DPYD-Varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) praktisch nicht in Populationen afrikanischen (afroamerikanischen) oder asiatischen Ursprungs vorkommen.

#### Phänotypische Charakterisierung eines DPD-Mangels

Zur phänotypischen Charakterisierung des DPD-Mangels wird die Messung der Konzentrationen des endogenen DPD-Substrats Uracil (U) im Plasma vor Behandlungsbeginn empfohlen.

Erhöhte Uracil-Konzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Risiko für Toxizität verbunden. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, sollte ein Uracilspiegel im Blut von  $\geq 16$  ng/ml und  $< 150$  ng/ml als Indikator für einen partiellen DPD-Mangel angesehen und als ein erhöhtes Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden. Ein Uracilspiegel im Blut von  $\geq 150$  ng/ml sollte als Indikator für einen vollständigen DPD-Mangel angesehen werden und als Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität betrachtet werden.

#### Ophthalmologische Komplikationen

Patienten sollten hinsichtlich ophthalmologischer Komplikationen wie Keratitis und Hornhautstörungen sorgfältig beobachtet werden, insbesondere wenn sie in der Vorgeschichte Augenerkrankungen hatten. Eine Behandlung von Augenerkrankungen sollte begonnen werden, wenn klinisch erforderlich.

#### Schwere Hautreaktionen

Capecitabin Accord kann schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse verursachen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Hautreaktion während der Behandlung mit Capecitabin Accord auftritt, muss die Behandlung dauerhaft eingestellt werden.

#### Lactose

Capecitabin Accord enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Die Capecitabin Accord Filmtabletten sollten nicht zerdrückt oder durchgeschnitten werden. Bei Exposition des Patienten oder der Pflegeperson gegenüber zerdrückten oder zerschnittenen Capecitabin Accord Filmtabletten, können Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

##### Brivudin:

Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Brivudin und Fluoropyrimidinen (z. B. Capecitabin, 5-Fluorouracil, Tegafur) beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Brivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich. Daher darf Brivudin nicht zusammen mit Capecitabin angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Nach dem Ende einer Behandlung mit Brivudin muss mindestens 4 Wochen gewartet werden, bevor die Therapie mit Capecitabin begonnen werden kann. Mit der Behandlung mit Brivudin kann 24 Stunden nach der letzten Dosis Capecitabin begonnen werden.

##### Substrate von Cytochrom P-450 2C9

Mit Ausnahme von Warfarin wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien zwischen Capecitabin und anderen CYP2C9-Substraten durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Capecitabin mit 2C9-Substraten, wie z. B. Phenytoin, ist Vorsicht geboten. Siehe auch den nachfolgenden Unterabschnitt zu Wechselwirkungen mit Kumin-Antikoagulantien und deren Derivate und Abschnitt 4.4

##### Cumarin-Antikoagulantien und deren Derivate

Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Capecitabin gleichzeitig mit Cumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocumon als Antikoagulantien erhielten. Diese Reaktionen traten innerhalb weniger Tage und bis zu mehreren Monaten nach Beginn der Therapie mit Capecitabin auf, und, in wenigen Fällen, bis zu einem Monat nach Absetzen von Capecitabin.

In einer klinischen Interaktionsstudie zur Pharmakokinetik erhöhte die Behandlung mit Capecitabin nach einer Einmalgabe von 20 mg Warfarin die AUC von S-Warfarin um 57 %, mit einer Zunahme der INR (Prothrombinratio) um 91 %. Da der Metabolismus von R-Warfarin unbeeinflusst blieb, weisen

diese Ergebnisse darauf hin, dass Capecitabin das Isoenzym 2C9 hemmt, jedoch keinen Einfluss auf die Isoenzyme 1A2 und 3A4 ausübt. Patienten, die Cumarinderivate als Antikoagulantien gleichzeitig mit Capecitabin erhalten, sollten regelmäßig auf Veränderungen der Koagulationsparameter (PT oder INR) überwacht werden, und die Dosis des Antikoagulans sollte entsprechend angepasst werden.

#### Phenytoin

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

#### Folinsäure/Folsäure

Eine Interaktionsstudie mit Capecitabin und Folsäure ergab, dass Folsäure keinen wesentlichen Effekt auf die Pharmakokinetik von Capecitabin und seine Metaboliten ausübt. Folsäure hat jedoch einen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Capecitabin, dessen Toxizität durch Folsäure erhöht werden kann: Die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Capecitabin in der intermittierenden Dosierung bei 3000 mg/m<sup>2</sup>/Tag; sie betrug hingegen nur 2000 mg/m<sup>2</sup>/Tag bei kombinierter Gabe von Capecitabin und Folsäure (zweimal täglich 30 mg oral). Bei einer Therapieumstellung von 5-FU/LV auf die Gabe von Capecitabin kann die erhöhte Toxizität relevant sein. Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen Folsäure und Folsäure kann dies ebenso für die Folsäureergänzung bei Folatmangel zutreffend sein.

#### 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 Capecitabin sollte vermieden werden.

#### Interferon alfa

Die maximale verträgliche Dosis von Capecitabin 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 Capecitabin.

#### Strahlentherapie

Die maximale verträgliche Dosis von Capecitabin beträgt in der Monotherapie mit dem intermittierenden Behandlungsschema 3000 mg/m<sup>2</sup> täg-

lich. Demgegenüber beträgt die maximale verträgliche Dosis von Capecitabin bei Kombination mit einer Strahlentherapie beim Rektumkarzinom 2000 mg/m<sup>2</sup> täglich, unter Anwendung entweder eines kontinuierlichen Behandlungsschemas oder einer täglichen Gabe von Montag bis Freitag während einer 6-wöchigen Strahlentherapie.

#### Oxaliplatin

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

#### Bevacizumab

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

#### Wechselwirkung mit Nahrung

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähigen Frauen ist von einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Capecitabin abzuraten. Wird die Patientin während der Behandlung mit Capecitabin schwanger, muss auf die mögliche Gefährdung des Fetus hingewiesen werden. Während der Behandlung und für 6 Monate nach der letzten Dosis von Capecitabin muss eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden.

Basierend auf Untersuchungsergebnissen zur genetischen Toxizität müssen Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Dosis Capecitabin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

Untersuchungen zur Behandlung von Schwangeren mit Capecitabin liegen nicht vor; es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verabreichung von Capecitabin während der Schwangerschaft zur Schädigung des Fetus führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Capecitabin zu Embryonalletalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluorpyrimidin-Derivaten zu erwarten. Während der Schwangerschaft ist Capecitabin kontraindiziert.

#### Stillzeit

Ob Capecitabin in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Zur Untersuchung der Wirkung von Capecitabin auf die Milchproduktion oder dessen Vorhandensein in der Muttermilch wurden keine Studien durchgeführt. In lactierenden Mäusen wurden relevante Mengen an Capecitabin und seinen Metaboliten in der Milch gefunden. Da das Gefährdungspotenzial für den gestillten Säugling nicht bekannt ist, sollte während einer Behandlung mit Capecitabin und für 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht gestillt werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Capecitabin auf die Fertilität vor. In die pivotalen Studien zu Capecitabin wurden Frauen im gebärfähigen und Männer im zeugungsfähigen Alter nur dann eingeschlossen, wenn sie zustimmten, eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, um während der Studie und über eine angemessene Zeitspanne danach eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Tierexperimentelle Studien zeigten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Capecitabin basiert auf den Daten von mehr als 3.000 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen behandelt wurden. Die Sicherheitsprofile der Capecitabin-Monotherapie sind in den Patientenpopulationen mit metastasiertem Mammakarzinom, mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und mit adjuvant behandeltem Kolonkarzinom vergleichbar. Zu den Einzelheiten der Hauptstudien, einschließlich Studiendesign und Wirksamkeitsergebnisse, siehe Abschnitt 5.1.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die durch den Prüf- arzt als möglicherweise, wahrschein- lich oder mittelbar mit der Anwen- dung von Capecitabin in Zusammen- hang gebracht werden, sind in Ta- belle 5 für die Capecitabin-Mono- therapie und in Tabelle 6 für die Kom- binationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehre- ren Indikationen angegeben. Zur Klas- sifizierung der Häufigkeit der Neben- wirkungen werden die folgenden Ka- tegorien benutzt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegent- lich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Neben- wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Capecitabin-Monotherapie:

Tabelle 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Capeci- tabin-Monotherapie aus einer gepool- ten Auswertung der Sicherheitsda- ten von drei großen klinischen Stu- dien mit  $> 1900$  Patienten (Studien M66001, SO14695 und SO14796). Die Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Häufigkeitsgruppe hin- zugefügt entsprechend der Gesamt- inzidenz aus der gepoolten Analyse. *Siehe Tabelle 5 auf den folgenden Seiten.*

Capecitabin in der Kombinations- therapie

Tabelle 6 enthält die Nebenwirkun- gen im Zusammenhang mit der Kom- binationstherapie von Capecitabin mit verschiedenen Chemotherapie- schemata in mehreren Indikationen, basierend auf den Sicherheitsdaten von mehr als 3000 Patienten. Die Nebenwirkungen wurden der zugehö- renden Häufigkeitsgruppe („sehr häu- fig“ oder „häufig“) hinzugefügt ent- sprechend der höchsten Inzidenz in einer der großen klinischen Studien und wurden nur in die Tabelle aufge- nommen, wenn sie **zusätzlich zu** denen bei Capecitabin-Monothera- pie oder **in größerer Häufigkeit** als bei Capecitabin-Monotherapie beobachtet wurden (siehe Tabelle 5). Nebenwirkungen, die in der Capeci- tabin-Kombinationstherapie gelegent- lich berichtet wurden, entspre- chen denjenigen, die auch für die Ca- pecitabin-Monotherapie oder die Mo- notherapie des Kombinationspart- ners – in der Literatur und/oder in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – berich- tet wurden.

Einige dieser Nebenwirkungen wer- den häufig bei Anwendung des Kom- binationpartners beobachtet, z. B. periphere sensorische Neuropathie bei Docetaxel oder Oxaliplatin oder Hypertonie bei Bevacizumab). Eine Verstärkung durch die Capecitabin- Therapie kann jedoch nicht ausge- schlossen werden.

*Siehe Tabelle 6 auf Seite 11.*

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenHand-Fuß-Syndrom (HFS) (siehe Ab- schnitt 4.4)

Bei einer Capecitabin-Dosis von  $1250 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Be- handlungszyklus wurden in Studien zur Capecitabin-Monotherapie, die Studien zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung des Mamma- karzinoms umfassten, Hand-Fuß- Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53 – 60 % be- obachtet. Im Capecitabin/Doceta- xel-Arm zur Behandlung des meta- stasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63 %. Bei einer Ca- pecitabin-Dosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  zwei- mal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schwere- grade mit einer Häufigkeit von 22 - 30 % beobachtet.

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie- Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Ko- lorektal-, Magen- und Mammakarzi- nom), zeigte, dass Hand-Fuß-Syn- drome aller Schweregrade bei 2066 (43 %) der Patienten nach einer me- dianen Zeit von 239 (95 % K.I. 201 – 288) Tagen nach Beginn der Capecitabin-Behandlung aufgetreten waren. Bei Verknüpfung aller Studien waren die folgenden Kovariaten sta- tistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Hand-Fuß-Syn- drom zu entwickeln: erhöhte Capeci- tabin-Anfangsdosis (in Gramm), verringerte kumulative Capecitabin- Dosis ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ), erhöhte relative Do- sis-Intensität in den ersten 6 Wochen, erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht sowie guter ECOG-Per- formance-Status zu Behandlungs- beginn (0 vs.  $\geq 1$ ).

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4)

Capecitabin kann eine Diarrhö her- vorrufen, was bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet wurde.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem er- höhten Risiko verbunden waren, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte Ca- pecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht. Folgende Kovariate wa- ren statistisch signifikant mit einem erniedrigten Risiko verbunden, eine Diarrhö zu entwickeln: erhöhte ku- mulative Capecitabin-Dosis ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ),

erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen.

Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4)

Zusätzlich zu den in Tabelle 5 und 6 beschriebenen Nebenwirkungen wa- ren, basierend auf einer gepoolten Auswertung der klinischen Sicher- heitsdaten von 7 klinischen Studien mit 949 Patienten (2 Phase-III- und 5 Phase-II-Studien beim metasta- sierten Kolorektalkarzinom und me- tastasierten Mammakarzinom), die folgenden Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Capecitabin-Monotherapie ver- bunden: Kardiomyopathie, Herzver- sagen, plötzlicher Herztod und ventri- kuläre Extrasystolen.

Enzephalopathie

Zusätzlich zu den in Tabelle 5 und 6 beschriebenen Nebenwirkungen und basierend auf der oben genannten gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien war auch eine Enzephalopa- thie mit einer Inzidenz von weniger als 0,1 % mit der Capecitabin-Mono- therapie verbunden.

Exposition gegenüber zerdrückten oder durchgeschnittenen Capecita- bin-Tabletten:

Bei Exposition gegenüber zerdrück- ten oder durchgeschnittenen Ca- pecitabin-Filmtabletten, wurden die fol- genden Nebenwirkungen berichtet: Augenreizung, Augenschwellung, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Pa- rästhesie, Diarrhö, Übelkeit, Reizung des Magens und Erbrechen.

Spezielle PatientengruppenÄltere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

Eine Auswertung der Sicherheitsda- ten von Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Capecita- bin als Monotherapie bzw. in Kom- bination mit Docetaxel behandelt wurden, zeigten eine Erhöhung der Inzidenz behandlungsbedingter Grad-3- und -4-Nebenwirkungen so- wie behandlungsbedingter schwer- wiegender Nebenwirkungen im Ver- gleich zu Patienten unter 60 Jahren. Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, die mit Capecitabin plus Doce- taxel behandelt wurden, setzten die Therapie auch vermehrt aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, verglich- en mit Patienten unter 60 Jahren.

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien ein höheres Alter (in 10-Jah- res-Inkrementen) statistisch signifi- kant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem ver- ringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Tabelle 5: Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die von Patienten unter Capecitabin-Monotherapie berichtet wurden

| Körpersystem   | Sehr häufig<br><i>Alle Schweregrade</i>                  | Häufig<br><i>Alle Schweregrade</i>  | Gelegentlich<br><i>Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3-4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen</i>   | Selten/Sehr selten<br><i>(Erfahrung nach der Markteinführung)</i>  |
|--|--|---|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | -  | Herpes-Virusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege                              | Sepsis, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, orale Candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Pilzinfektion, Infektion, Zahnabszess                         |  |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen        | -  | -   | Lipom  |  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | -  | Neutropenie, Anämie   | Febrile Neutropenie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Erhöhung der International Normalised Ratio (INR)/Prothrombinzeit verlängert |  |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | -  | -   | Hypersensitivität  | Angioödem (selten)   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Anorexie   | Dehydrierung, Gewichtsabnahme   | Diabetes, Hypokaliämie, Appetitstörung, Unterernährung, Hypertriglyzeridämie   |  |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | -  | Schlaflosigkeit, Depression   | Verwirrtheit, Panikattacken, gedrückte Stimmung, verminderte Libido  |  |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | -  | Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens                  | Aphasie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie   | Toxische Leukoenzephalopathie (sehr selten)  |
| Augenerkrankungen  | -  | Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung  | Reduzierte Sehschärfe, Doppelsehen   | Tränenkanalstenose (selten), Hornhauterkrankungen (selten), Keratitis (selten), Keratitis punctata (selten)                |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | -  | -   | Vertigo, Ohrenschmerzen  |  |
| Herzerkrankungen   | -  | -   | Instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie/infarkt, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Sinustachykardie, Palpitationen   | Kammerflimmern (selten), QT-Verlängerung (selten), Torsade de pointes (selten), Bradykardie (selten), Vasospasmus (selten) |
| Gefäßerkrankungen  | -  | Thrombophlebitis  | Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Punktblutungen, Hypotonie, Hitzewallungen, peripheres Kältegefühl  |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | -  | Dyspnö, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö  | Lungenembolie, Pneumothorax, Hämoptysie, Asthma, Belastungsdyspnö  |  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen | Gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit | Darmverschluss, Aszites, Enteritis, Gastritis, Dysphagie, Unterbauchbeschwerden, Ösophagitis, Unwohlsein im Bauch, Gastroösophagusreflux, Kolitis, Blut im Stuhl                     |  |

accord

Capecitabin Accord 150 mg Filmtabletten  
Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten  
Capecitabin Accord 500 mg Filmtabletten

| Körpersystem   | Sehr häufig<br><i>Alle Schweregrade</i>      | Häufig<br><i>Alle Schweregrade</i>   | Gelegentlich<br><i>Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3-4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen</i>                                | Selten/Sehr selten<br>(Erfahrung nach der Markteinführung)  |
|--|--|--|---|---|
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | -  | Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte  | Gelbsucht   | Leberversagen (selten), cholestatische Hepatitis (selten)   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Palmoplantares Erythrodyssästhesie Syndrom** | Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen | Blasenbildung, Hautgeschwüre, Ausschlag, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura, Radiation-Recall-Syndrom | Kutaner Lupus erythematoses (selten), schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (sehr selten) (siehe Abschnitt 4.4.) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen    | -  | Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie  | Gelenkschwellung, Knochenschmerzen, Gesichtsschmerz, Skelettmuskelsteifheit, Muskelschwäche   |   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | -  | -  | Hydronephrose, Harninkontinenz, Hämaturie, Nokturie, Erhöhung des Kreatinin im Blut   |   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | -  | -  | Vaginalblutungen  |   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Abgeschlagenheit, Asthenie                   | Pyrexie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen   | Ödem, Schüttelfrost, grippeartiges Krankheitsgefühl, Rigor, erhöhte Körpertemperatur  |   |

\*\* Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung kann das persistierende oder schwere palmoplantare Erythrodyssästhesie-Syndrom letztendlich zu einem Verlust der Fingerabdrücke führen (siehe Abschnitt 4.4)

Tabelle 6: Zusammenfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Capecitabin in Kombinationstherapie behandelt wurden (zusätzliche oder häufigere Nebenwirkungen gegenüber Capecitabin-Monotherapie)

| Körpersystem   | Sehr häufig<br>Alle Schweregrade  | Häufig<br>Alle Schweregrade  | Selten/Sehr selten<br>(Erfahrung nach der Markteinführung) |
|--|---|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | -   | Herpes zoster, Infektionen der Harnwege, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Influenza, Infektionen <sup>+</sup> , Orale Herpes  |  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       | Neutropenie <sup>+</sup> , Leukopenie <sup>+</sup> , Anämie <sup>+</sup> , neutropenisches Fieber <sup>+</sup> , Thrombozytopenie | Knochenmarksdepression, febrile Neutropenie <sup>+</sup>   |  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                      | -   | Hypersensitivität  |  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | verminderter Appetit  | Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie  |  |
| Psychiatrische Erkrankungen  | -   | Schlafstörungen, Angst   |  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | Parästhesie, Dysästhesie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, Kopfschmerzen                      | Neurotoxizität, Tremor, Neuralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypoästhesie  |  |
| Augenerkrankungen  | Erhöhte Tränensekretion   | Sehstörungen, trockene Augen, Augenschmerzen, Sehschwäche, verschwommenes Sehen  |  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                           | -   | Tinnitus, Hörschwäche  |  |
| Herzkrankungen   | -   | Vorhofflimmern, Herzischämie/Herzinfarkt   |  |
| Gefäßerkrankungen  | Ödeme an den unteren Extremitäten, Hypertonie, Embolie <sup>+</sup> und Thrombose   | Flushing, Hypotonie, hypertensive Krisen, Hitzewallung, Phlebitis  |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | Halsschmerzen, Pharynxdysästhesie   | Schluckauf, Pharyngolaryngealschmerzen, Dysphonie  |  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | Verstopfung, Dyspepsie  | Blutungen im oberen Bauchbereich, Mundulzerationen, Gastritis, Spannungsgefühl im Bauch, Refluxgastroösophagitis, Mundschmerzen, Dysphagie, Rektalblutungen, Unterbauchbeschwerden, orale Dysästhesie, orale Parästhesie, orale Hypoästhesie, Bauchbeschwerden       |  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      | -   | Abweichende Leberfunktionswerte  |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | Alopezie, Nagelstörungen  | Hyperhidrose, Erythematöser Hautausschlag, Urtikaria, nächtliches Schwitzen  |  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen             | Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten  | Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Muskelschwäche  |  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | -   | Hämaturie, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatininclearance, Dysurie   | Akutes Nierenversagen als Folge von Dehydration (selten)   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | Pyrexie, Schwäche, Lethargie <sup>+</sup> , Temperaturempfindlichkeit   | Mukositis, Gliederschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Brustschmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber <sup>+</sup> , infusionsbedingte Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle |  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | -   | Kontusion  |  |

<sup>+</sup> Jedem Term liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen aller Schweregrade zugrunde. Den Termen, die mit einem „+“ markiert sind, liegt die Häufigkeit der Nebenwirkungen vom Schweregrad 3-4 zugrunde. Die Nebenwirkungen werden entsprechend der höchsten Inzidenz angegeben, die in einer der großen klinischen Studien zur Kombinationstherapie beobachtet wurde.

### Geschlecht

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin behandelt worden waren, zeigten, dass bei Verknüpfung aller Studien das weibliche Geschlecht statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

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

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, 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: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten, Pyrimidin-Analoga, ATC-Code: L01BC06

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

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

### Kolon- und Kolorektalkarzinom:

#### Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms mit Capecitabin als Monotherapie

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) stützen die Anwendung von Capecitabin in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms (XACT-Studie, M66001). In dieser Studie wurden 1987 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) oder 5-FU und Leucovorin (Mayo-Schema: 20 mg/m<sup>2</sup> Leucovorin intravenös, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als intravenöse Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage über 24 Wochen) zugeteilt. Capecitabin war in der *Per-Protokoll*-Population hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens mindestens gleichwertig zu intravenösem 5-FU/LV (Hazard-Ratio 0,92; 95 %-Konfidenzintervall (K.I.) 0,80 – 1,06). In der gesamten randomisierten

Population ergab die Prüfung auf einen Unterschied zwischen Capecitabin und 5-FU/LV hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens Hazard-Ratios von 0,88 (95 %-K.I. 0,77 – 1,01; p = 0,068) bzw. 0,86 (95 %-K.I. 0,74 – 1,01; p = 0,060). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Analyse 6,9 Jahre. Die Überlegenheit von Capecitabin gegenüber 5-FU (als Bolus)/LV konnte in einer im Voraus geplanten, multivariaten Cox-Analyse gezeigt werden. Im statistischen Analysenplan wurden die folgenden Faktoren zum Abschluss in das Modell spezifiziert: Alter, Zeitraum zwischen Operation und Randomisierung, Geschlecht, CEA-Ausgangswerte, Lymphknotenbefall vor Behandlungsbeginn und Land. Capecitabin erwies sich 5-FU/LV als überlegen, sowohl hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,849; 95 %-K.I. 0,739 – 0,976; p = 0,0212) als auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio 0,828; 95 %-K.I. 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

### Adjuvante Kombinationstherapie des Kolonkarzinoms

Die Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin (XELOX) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom wird durch die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III (Dukes C) gestützt (Studie NO16968). In dieser Studie wurden 944 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) zugeteilt. 942 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU als Bolusinjektion und Leucovorin zugeteilt. In der Primärauswertung des krankheitsfreien Überlebens in der *Intent-to-treat*-Population konnte gezeigt werden, dass die XELOX-Therapie der Behandlung mit 5-FU/LV signifikant überlegen ist (Hazard Ratio 0,80; 95 %-K.I. 0,69 – 0,93; p = 0,0045). Die 3-Jahresrate des krankheitsfreien Überlebens betrug 71 % für XELOX vs. 67 % für 5-FU/LV. Diese Ergebnisse werden durch die Analyse des rückfallfreien Überlebens, des sekundären Endpunktes, gestützt (Hazard Ratio 0,78; 95 %-K.I. 0,67 – 0,92; p = 0,0024 für XELOX vs. 5-FU/LV). XELOX zeigte einen Trend zur Überlegenheit für das Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 0,87; 95 %-K.I. 0,72 – 1,05; p = 0,1486), was sich in einer Risikoreduktion hinsichtlich des Todes um 13 % ausdrückt. Die 5-Jahresrate des Gesamtüberlebens betrug 78 % für XELOX vs. 74 % für 5-FU/LV. Die Wirksamkeitsdaten basieren auf einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten für das Gesamtüberleben und 57 Monaten für das krankheitsfreie Überleben. In der *Intent-to-treat*-Population war die Abbruchrate aufgrund

von Nebenwirkungen im XELOX-Kombinationstherapie-Arm mit 21 % höher als im 5-FU/LV-Monotherapie-Arm (9 %).

Capecitabin-Monotherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten zweier identisch angelegter, multizentrischer, randomisierter, kontrollierter Phase-III-Studien (SO14695, SO14796) stützten die Anwendung von Capecitabin in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In diesen Studien wurden 603 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin zugeteilt (1.250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen). 604 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit 5-FU und Leucovorin zugeteilt (Mayo-Schema: 20 mg/m<sup>2</sup> Leucovorin intravenös, gefolgt von 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als intravenöse Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 25,7 % (Capecitabin) vs. 16,7 % (Mayo-Schema); p < 0,0002. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 140 Tage (Capecitabin) vs. 144 Tagen (Mayo-Schema). Die mittlere Überlebensrate betrug 392 Tage (Capecitabin) vs. 391 Tagen (Mayo-Schema). Gegenwärtig stehen keine Vergleichsdaten zur Verfügung bezüglich einer Capecitabin-Monotherapie beim Kolorektalkarzinom im Vergleich zu kombinierten *First-line*-Therapien.

First-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16966) stützten die Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin oder mit Oxaliplatin und Bevacizumab in der *First-line*-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Einem initialen 2-armigen Teil, in dem 634 Patienten randomisiert zwei verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX oder FOLFOX-4, zugeteilt wurden, und einem nachfolgenden 2 x 2 faktoriellen Teil, in dem 1401 Patienten

vier verschiedenen Behandlungsgruppen, XELOX plus Placebo, FOLFOX-4 plus Placebo, XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab, zugeteilt wurden. Zum Behandlungsschema siehe Tabelle 7.

Im Gesamtvergleich wurde in der auswertbaren Patientenpopulation und in der *Intent-to-treat*-Population hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Nichtunterlegenheit der XELOX-Arme gegenüber den FOLFOX-4-Armen gezeigt (siehe Tabelle 8). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 8). Nach einer zuvor festgelegten explorativen Analyse wurde XELOX plus Bevacizumab mit FOLFOX-4 plus Bevacizumab verglichen. In diesem Subgruppen-Vergleich waren XELOX plus Bevacizumab und FOLFOX-4 plus Bevacizumab bezüglich des progressionsfreien Überlebens ähnlich (Hazard Ratio 1,01; 97,5 %-K.I. 0,84 - 1,22). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der *Intent-to-treat*-Population im Median 1,5 Jahre. In Tabelle 8 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach einem weiteren Jahr der Nachverfolgung enthalten. Die On-treatment-Auswertung des progressionsfreien Überlebens bestätigte jedoch nicht die Ergebnisse der generellen Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Die Hazard Ratio von XELOX im Vergleich zu FOLFOX-4 betrug 1,24 mit einem 97,5 % K.I. von 1,07 - 1,44. Obwohl Sensitivitätsanalysen zeigen, dass Unterschiede im Behandlungsplan und im Zeitpunkt der Tumorbewertung die On-treatment-Auswertung des progressionsfreien Überlebens beeinflussen, konnte keine vollständige Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden.

Siehe Tabelle 8 auf der folgenden Seite.

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) wurde die Wirksamkeit der Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan in der *First-line*-Behandlung

des metastasierten Kolorektalkarzinoms untersucht. 820 Patienten wurden randomisiert entweder einer sequenziellen Therapie (n = 410) oder einer Kombinationstherapie (n = 410) zugeteilt. Die sequenzielle Therapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage), einer *Second-line*-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1) und aus einer *Third-line*-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer *First-line*-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) (XELIRI) und einer *Second-line*-Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1). Alle Behandlungszyklen wurden in Intervallen von 3 Wochen angewendet. In der *First-line*-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben in der *Intent-to-treat*-Population 5,8 Monate (95 %-K.I. 5,1 - 6,2 Monate) bei Capecitabin Monotherapie und 7,8 Monate (95 %-K.I. 7,0 - 8,3 Monate; p = 0,0002) für XELIRI. Dies war jedoch während der *First-line*-Behandlung mit XELIRI mit einer erhöhten Inzidenz gastrointestinaler Toxizität und Neutropenie verbunden (26 % und 11 % bei XELIRI und *First-line* Capecitabin).

In drei randomisierten Studien wurde XELIRI mit 5-FU + Irinotecan (FOLFIRI) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen. Die XELIRI-Behandlungsschemata umfassten Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus, kombiniert mit Irinotecan 250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1. In der größten Studie (BICC-C-Studie) wurden die Patienten entweder einer unverblindeten Behandlung mit FOLFIRI (n = 144), Bolus 5-FU (mFL) (n = 145) oder XELIRI (n = 141) und zusätzlich einer doppelblinden Behandlung mit Celecoxib oder Placebo randomisiert zugeteilt. Das mediane PFS lag bei FOLFIRI bei 7,6 Monaten, bei mFL bei 5,9 Monaten (p = 0,004 für den Vergleich mit

Tabelle 7: Behandlungsschema in Studie NO16966 zum metastasierten Kolorektalkarzinom

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

Tabelle 8: Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16966

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

\* EPP = auswertbare Patientenpopulation;

\*\* ITT = Intent-to-Treat-Population.

FOLFIRI) und bei XELIRI bei 5,8 Monaten ( $p = 0,015$ ). Das mediane Gesamtüberleben lag bei FOLFIRI bei 23,1 Monaten, bei mFL bei 17,6 Monaten ( $p = 0,09$ ) und bei XELIRI bei 18,9 Monaten ( $p = 0,27$ ). Bei den mit XELIRI behandelten Patienten traten im Vergleich zu den mit FOLFIRI behandelten Patienten verstärkt gastrointestinale Nebenwirkungen auf (Diarrhö 48 % bei XELIRI und 14 % bei FOLFIRI).

In der EORTC-Studie wurden die Patienten entweder einer Behandlung mit unverblindetem FOLFIRI ( $n = 41$ ) oder XELIRI ( $n = 44$ ) mit zusätzlicher Randomisierung entweder zu einer doppelblinden Behandlung mit Celecoxib oder Placebo zugeteilt. Das mediane progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren bei XELIRI kürzer als bei FOLFIRI (progressionsfreies Überleben 5,9 gegenüber 9,6 Monate und Gesamtüberleben 14,8 gegenüber 19,9 Monate). Zusätzlich dazu wurde bei den mit XELIRI behandelten Patienten ein erhöhtes Auftreten von Diarrhö berichtet (41 % bei XELIRI und 5,1 % bei FOLFIRI).

In der von Skof et al. veröffentlichten Studie wurden die Patienten entweder FOLFIRI oder XELIRI randomisiert zugeteilt. Die Gesamtansprechrate betrug im XELIRI-Arm 49 % und im FOLFIRI-Arm 48 % ( $p = 0,76$ ). Bei Behandlungsende waren im XELIRI-Arm 37 % der Patienten und im FOLFIRI-Arm 26 % ohne Krankheitszeichen ( $p = 0,56$ ). Die Toxizität beider Behandlungen war vergleichbar, mit der Ausnahme von Neutropenie, die bei mit FOLFIRI behandelten Patienten häufiger berichtet wurde.

Monatgnani et al. haben die Ergebnisse aus den oben genannten drei Studien verwendet, um eine umfassende Auswertung von randomisier-

ten Studien zu erstellen, in denen FOLFIRI- und XELIRI-Behandlungsschemata zur Behandlung von metastasiertem Kolorektalkarzinom verglichen werden. Eine signifikante Verringerung des Progressionsrisikos wurde mit FOLFIRI (HR 0,76; 95 %-K.I., 0,62 - 0,95;  $p < 0,01$ ) in Verbindung gebracht, was teilweise auf die schlechte Toleranz des verwendeten XELIRI-Behandlungsschemas zurückzuführen ist.

Daten aus einer randomisierten klinischen Studie (Souglakos et al., 2012), in der FOLFIRI + Bevacizumab mit XELIRI + Bevacizumab verglichen wurde, ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens. Die Patienten wurden entweder FOLFIRI + Bevacizumab (Arm A,  $n = 167$ ) oder XELIRI + Bevacizumab (Arm B,  $n = 166$ ) randomisiert zugeteilt. Das XELIRI-Schema in Arm B bestand aus Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage + Irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup>) an Tag 1. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug bei FOLFIRI-Bevacizumab 10,0 und bei XELIRI-Bevacizumab 8,9 Monate;  $p = 0,64$ , das Gesamtüberleben betrug bei FOLFIRI-Bevacizumab 25,7 und bei XELIRI-Bevacizumab 27,5 Monate;  $p = 0,55$  und die Ansprechrate betrug bei FOLFIRI-Bevacizumab 45,5 und bei XELIRI-Bevacizumab 39,8 %;  $p = 0,32$ . Bei den mit XELIRI + Bevacizumab behandelten Patienten wurde eine signifikant höhere Inzidenz von Diarrhö, febriler Neutropenie und Hand-Fuß-Hautreaktionen berichtet als bei den mit FOLFIRI + Bevacizumab behandelten Patienten, wodurch es zu einer signifikant höheren Anzahl an Behandlungsverzögerungen, Dosisverringerungen und Behandlungsabbrüchen kam.

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-II-Studie (AIO KRK 0604) stützen die Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 800 mg/m<sup>2</sup> über 2 Wochen alle 3 Wochen in Kombination mit Irinotecan und Bevacizumab in der First-line-Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. 120 Patienten wurden randomisiert einem modifizierten XELIRI-Behandlungsschema mit Capecitabin zugeteilt (800 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 30 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen). 127 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als Infusion über 2 Stunden am Tag 1 alle 3 Wochen) und Bevacizumab (7,5 mg/kg als Infusion über 30 bis 90 Minuten am Tag 1 alle 3 Wochen) zugeteilt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer der Studienpopulation von 26,2 Monaten, war das Ansprechen auf die Behandlung wie in Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9 auf der folgenden Seite.

Tabelle 9: Hauptwirksamkeitsergebnisse für Studie AIO KRK

|  | XELOX + Bevacizumab<br>(ITT: n = 127) | Modifiziertes XELIRI + Bevacizumab<br>(ITT: n = 120) | HR<br>95 % K.-I.<br>p-Wert |
|--|---------------------------------------|--|----------------------------|
| <b>Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten</b> |                                       |  |                            |
| ITT  | 76 %                                  | 84 %   | -                          |
| 95 %-K.I.  | 69 – 84 %                             | 77 – 90 %  |                            |
| <b>Medianes progressionsfreies Überleben</b>       |                                       |  |                            |
| ITT  | 10,4 Monate                           | 12,1 Monate  | 0,93                       |
| 95 %-K.I.  | 9,0 – 12,0                            | 10,8 – 13,2  | 0,82 – 1,07<br>p = 0,30    |
| <b>Medianes Gesamtüberleben</b>                    |                                       |  |                            |
| ITT  | 24,4 Monate                           | 25,5 Monate  | 0,90                       |
| 95 %-K.I.  | 19,3 – 30,7                           | 21,0 – 31,0  | 0,68 – 1,19<br>p = 0,45    |

Tabelle 10: Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16967

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

\* PPP = Per-Protokoll-Population;

\*\* ITT = Intent-to-Treat-Population.

Second-line-Kombinationstherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NO16967) stützen die Anwendung von Capecitabin in Kombination mit Oxaliplatin in der Second-line-Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In dieser Studie wurden 627 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor als First-line-Therapie Irinotecan in Kombination mit einem Fluoropyrimidin-Schema erhalten hatten, randomisiert einer Behandlung mit XELOX oder FOLFOX-4 zugeteilt. Bezüglich der Dosierung von XELOX und FOLFOX-4 (ohne Hinzugabe von Bevacizumab oder Placebo) siehe Tabelle 7. Es wurde gezeigt, dass XELOX bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der Per-Protokoll-Population und in der Intent-to-treat-Population gegenüber FOLFOX-4 nicht unterlegen war (siehe Tabelle 10). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens äquivalent sind (siehe Tabelle 10). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der Intent-to-treat-Population im Median 2,1 Jahre. In Tabelle 10 sind ebenfalls

die Daten der Auswertung nach weiteren 6 Monaten der Nachverfolgung enthalten.

Siehe Tabelle 10.

Fortgeschrittenes Magenkarzinom:

Die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom unterstützen die Anwendung von Capecitabin in der First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (ML17032). In dieser Studie wurden 160 Patienten randomisiert einer Therapie mit Capecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause) und Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Insgesamt wurden 156 Patienten randomisiert einer Therapie mit 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> täglich, Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5 alle 3 Wochen) und Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion am Tag 1, alle 3 Wochen) zugeteilt. Capecitabin in Kombination mit Cisplatin war in der Per-Protokoll-Analyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Therapie mit 5-FU in Kombination mit Cisplatin nicht unterlegen (Hazard-Ratio 0,81;

95 % K.I. 0,63 – 1,04). Der Median für das progressionsfreie Überleben betrug 5,6 Monate für Capecitabin + Cisplatin gegenüber 5,0 Monate für 5-FU + Cisplatin. Die Hazard-Ratio für die Überlebensdauer (Gesamtüberleben) war ähnlich derjenigen für das progressionsfreie Überleben (Hazard-Ratio 0,85; 95 % K.I. 0,64 – 1,13). Die Überlebensdauer betrug im Median 10,5 Monate (Capecitabin + Cisplatin) gegenüber 9,3 Monate (5-FU + Cisplatin).

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

- ECF: Epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> täglich als kontinuierliche Infusion über einen zentralen Zugang).

- ECX: Epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Capecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich fortdauernd).
- EOF: Epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> täglich als kontinuierliche Infusion über einen zentralen Zugang).
- EOX: Epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Capecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich fortdauernd).

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

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

#### Kolon-, Kolorektal- und fortgeschrittenes Magenkarzinom: Metaanalyse

Eine Metaanalyse von sechs klinischen Studien (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) stützt die Verwendung von Capecitabin anstelle von 5-FU in der Mono- und Kombinationstherapie gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Die gepoolte Auswertung umfasst 3097 Patienten, die mit Capecitabin-haltigen Therapieschemata, und 3074 Patienten, die mit 5-FU-haltigen Therapieschemata behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 703 Tage (95 % K.I.: 671 – 745) bei Patienten mit Capecitabin-haltigen Therapieschemata und 683 Tage (95 % K.I.: 646 – 715) bei Patienten mit 5-FU-haltigen Therapieschemata. Die Hazard Ratio des Gesamtüberlebens betrug 0,94 (95 % K.I.: 0,89 – 1,00;  $p = 0,0489$ ) und weist auf die Nicht-Unterlegenheit der Capecitabin-haltigen gegenüber der 5-FU-haltigen Therapieschemata hin.

#### Mammakarzinom:

##### *Kombinationstherapie mit Capecitabin und Docetaxel beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom*

Die Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie stützen den Einsatz von Capecitabin in Kombination mit Docetaxel bei der Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie, die ein Anthrazyklin beinhaltete. In dieser Studie wurden 255 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) plus Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Die Überlebensrate war im Studienarm mit der Capecitabin + Docetaxel-Kombination höher ( $p = 0,0126$ ). Das mediane Überleben betrug 442 Tage (Capecitabin + Docetaxel) vs. 352 Tagen (Docetaxel allein). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 41,6 % (Capecitabin + Docetaxel) vs. 29,7 % (Docetaxel allein);  $p = 0,0058$ . Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung war im Studienarm mit der Capecitabin/Docetaxel-Kombination länger ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 186 Tage (Capecitabin + Docetaxel) vs. 128 Tagen (Docetaxel allein).

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

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

#### Alle Indikationen

Eine Meta-Analyse von 14 klinischen Studien mit Daten von mehr als 4700 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen

behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Patienten mit Capecitabin, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein längeres Gesamtüberleben hatten als Patienten, die kein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten: medianes Gesamtüberleben 1100 Tage (95 %-K.I. 1007; 1200) vs. 691 Tagen (95 %-K.I. 638; 754), mit einer Hazard Ratio von 0,61 (95 %-K.I. 0,56; 0,66).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Capecitabin enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in den Anwendungsgebieten Adenokarzinom des Kolons, Rektums, Magens und Mammakarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/Tag untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5'-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5'-Desoxy-5-fluoruridin (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<sub>0-∞</sub> Werte in µg · h/ml betragen 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 sowie 36,3.

#### Verteilung

*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.

### Biotransformation

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

5-FU wird durch das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die  $\beta$ -Ureido-Propionase FUPA zu  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL), das mit dem Urin ausgeschieden wird. Die Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist geschwindigkeitsbestimmend. Ein Mangel an DPD kann zu einer erhöhten Toxizität von Capecitabin führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

### Elimination

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

### Kombinations-Therapie

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

### Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Nach Capecitabin-Behandlung von 505 Patienten mit Kolorektalkarzinom in einer Dosierung von 2 x 1250 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.

*Ethnische Faktoren:* Nach oraler Gabe von 825 mg/m<sup>2</sup> Capecitabin zweimal täglich über 14 Tage hatten japanische Patienten (n = 18) eine um ca. 36 % niedrigere  $C_{max}$  und eine um 24 % niedrigere AUC für Capecitabin als kaukasische Patienten (n = 22).

Die japanischen Patienten hatten ebenso eine um ca. 25 % niedrigere  $C_{max}$  und eine um 34 % niedrigere AUC für FBAL als kaukasische Patienten. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist unbekannt. Hinsichtlich der Plasmaspiegel anderer Metaboliten (5'-DFCR, 5'-DFUR und 5-FU) traten keine signifikanten Unterschiede auf.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit täglicher Verabreichung kam es bei wiederholter Gabe von Capecitabin beim Cynomolgus-Affen und bei Mäusen zu den für Fluoropyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm-Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z. B. PR- und QT-Intervall-Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe (1379 mg/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 (siehe Abschnitt 4.6).

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

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Capecitabin Accord 150 mg und 500 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium  
Hypromellose (E5)  
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (6cps)  
Talkum  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

Capecitabin Accord 300 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Lactose  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium  
Hypromellose (E5)  
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (6cps)  
Talkum  
Titandioxid (E171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Aluminium/Aluminium Blisterpackungen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen

Nicht über 30°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium oder PVC/PVdC/Aluminium-Blister mit 30, 60 oder 120 Filmtabletten.

Jede Packung enthält 30, 60 oder 120 Filmtabletten.

Perforierte Einzeldosis-Blister (PVC/PVdC/Aluminium) mit 30 x 1, 60 x 1 oder 120 x 1 Filmtabletten.

Jede Packung enthält 30, 60 oder 120 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Verfahrensweisen zur sicheren Handhabung zytotoxischer Arzneimittel sind zu beachten.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/762/001-003  
EU/1/12/762/004-006  
EU/1/12/762/019-021  
EU/1/12/762/007-009  
EU/1/12/762/010-012  
EU/1/12/762/022-024  
EU/1/12/762/013-015  
EU/1/12/762/016-018  
EU/1/12/762/025-027

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
09. Januar 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

06/12/2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.