Ecansya 150 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 150 mg Capecitabin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 7 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette)

Ecansya 150 mg Filmtabletten sind hell-pfirsichfarben, länglich, bikonvex, 11,4 mm lang und 5,3 mm breit, mit der Prägung "150" auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Ecansya 300 mg Filmtabletten sind weiß bis weißlich, länglich, bikonvex, 14,6 mm lang und 6,7 mm breit, mit der Prägung "300" auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Ecansya 500 mg Filmtabletten sind pfirsichfarben, länglich, bikonvex, 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

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

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ecansya sollte ausschließlich von einem entsprechend qualifizierten Arzt verordnet werden, der Erfahrung in der Anwendung antineoplastischer Arzneimittel besitzt. Eine sorgfältige Überwachung aller Patienten ist 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 Ecansya Anfangsdosierungen von 1250 mg/m^2 und 1000 mg/m^2 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^2 zweimal täglich (morgens und abends; entsprechend einer gesamten Tagesdosis von 2500 mg/m^2) 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- 1.000 mg/m^2 reduziert werden. Im Falle einer fortdauernden Einnahme sollte die Anfangsdosis von Capecitabin auf 625 mg/m^2 zweimal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1). Bei Kombination mit Irinotecan beträgt die empfohlene Anfangsdosis 800 mg/m^2 bei einer zweimal täglichen Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause kombiniert mit 200 mg/m^2 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 Antiemese 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^2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (Tabelle 1), kombiniert mit 75 mg/m^2 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.

Ecansya Dosisberechnungen

Tabelle 1 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin Anfangsdosierung von 1250 mg/m^2

	Dosierung 1.250 mg/m^2 (zweimal täglich)					
	Standarddosis 1.250 mg/m^2	Anzahl der 150 mg, 300 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)			Reduzierte Dosis (75%) 950 mg/m^2	Reduzierte Dosis (50%) 625 mg/m^2
Körperoberfläche (m^2)	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1.500	-	-	3	1.150	800
1,27 - 1,38	1.650	1	-	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	-	1	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	-	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	-	1	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	-	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	-	1	5	2.150	1.450

Tabelle 2 Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin-Anfangsdosierung von 1.000 mg/m^2

	Dosierung 1.000 mg/m^2 (zweimal täglich)					
	Standarddosis 1000 mg/m^2	Anzahl der 150 mg, 300 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)			Reduzierte Dosis (75%) 750 mg/m^2	Reduzierte Dosis (50%) 500 mg/m^2
Körperoberfläche (m^2)	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1.150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	-	1	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	1	1	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	-	2	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	1	2	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	-	1	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	-	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	-	1	4	1.750	1.100

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 unterrichtet 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.

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 oder Falls der Arzt eine Weiterführung der Behandlung für den Patienten für sinnvoll erachtet, Behandlung unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 0 – 1 erreicht wurde	50%
- zweites Auftreten	Behandlung endgültig abbrechen	Nicht zutreffend

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

Hämatologie

Patienten mit Ausgangswerten einer Neutrophilenzahl von < 1,5 x 10^9/l und/oder Ausgangswerten einer Thrombozytenzahl < 100 x 10^9/l dürfen nicht mit Capecitabin behandelt werden. Wenn ungeplante Laboruntersuchungen während eines Therapiezyklus einen Abfall der Neutrophilenzahl unter 1,0 x 10^9/l oder der Plättchenzahl unter 75 x 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 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 den Kombinationspartnern 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 Patientenpopulationen 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 entsprechend Tabelle 3 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 ml/min [Cockroft und Gault]). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 ist bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn 30 - 50 ml/min) gegenüber der Gesamtbevölke-

rung erhöht. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn wird eine Dosisreduktion auf 75% der 1250 mg/m^2-Startdosis empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn und einer Startdosis von 1000 mg/m^2 ist keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit einer leichten Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Ausgangswert der Kreatinin-Clearance bei Therapiebeginn 51 -80 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine sorgfältige Überwachung und sofortige Behandlungsunterbrechung wird empfohlen, wenn der Patient ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 2, 3 oder 4 entwickelt, gefolgt von einer Dosisanpassung wie in Tabelle 3 angeführt. Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min abfällt, muss Ecansya 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 (≥ 60 Jahre) häufiger zu sein als bei jüngeren.

Bei Anwendung von Capecitabin in Kombination mit anderen Arzneimitteln erlitten ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mehr Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 - einschließlich solcher, die zu einem Absetzen der Therapie führten - als jüngere Patienten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten ab 60 Jahren 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 schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Für Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, wird eine Reduzierung der Anfangsdosis von Capecitabin auf 75% (950 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 1.250 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

Die Ecansya Tabletten sollten innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

– Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen,
– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Fluorouracil,
– bekannte vollständig fehlende Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4),
– Schwangerschaft und Stillzeit,
– schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie,
– schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion,
– schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
– Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z.B. Brivudin (siehe Abschnitt 4.5),
– Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf

dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom (Hand-Fuß-Hautreaktion, palmoplantare Erythrodysästhesie). 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 Malabsorbtion, und Grad 4 als eine Erhöhung auf ≥ 10 Stuhlgänge pro Tag oder überwiegend blutige Diarrhö oder die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Erforderlichenfalls muss die Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dehydrierung: Eine Dehydrierung muss vermieden oder bei ihrem Beginn ausgeglichen werden. Patienten mit Gewichtsverlust, Asthenie, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können schnell dehydrieren. 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 (auch als Hand-Fuß-Hautreaktion oder palmoplantare Erythrodysästhesie oder durch Chemotherapie induziertes akrales Erythem bekannt). Grad 1 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch Taubheitsgefühl, Dysästhesie/Parästhesie, Kribbeln, schmerzlose Schwellungen oder Erythem der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die den Alltag nicht beeinträchtigen. Grad 2 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch schmerzhaftes Erythem und Schwellung der Hände und/oder Füße und/oder Beschwerden, die die Aktivitäten des Patienten im täglichen Leben beeinträchtigen. Grad 3 Hand-Fuß-Syndrom wird definiert durch feuchte Abschuppungen, Geschwürbildung, Blasenbildung und starke Schmerzen an den Händen und/oder Füßen und/oder starke Beschwerden, die es für den Patienten unmöglich machen zu arbeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen. Falls ein Grad 2 oder 3 Hand-Fuß-Syndrom auftritt, soll die Verabreichung von 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 B6 (Pyridoxin) zur symptomatischen oder sekundär-prophylaktischen Behandlung des Hand-Fuß-Syndroms nicht empfohlen, da eine Abnahme der Wirksamkeit von Cisplatin durch Vitamin B6 in der Literatur beschrieben ist. Es gibt einige Hinweise auf die Wirksamkeit von Dexpanthenol in der Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms bei Patienten, die mit Ecansya behandelt werden.

Kardiotoxizität: Kardiotoxizität, die Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenen Schock, plötzlichen Herztod und Veränderungen im EKG umfasst, wurde mit der Therapie mit fluorierten 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 Cumarin-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 Isoenzyms Cytochrom P450 2C9 durch Capecitabin, nahe. Bei Patienten, die gleichzeitig Capecitabin und eine gerinnungshemmende Behandlung mit oralen Cumarin-Derivaten erhalten, sollte die Blutgerinnung (Prothrombinratio [INR] oder Prothrombinzeit) engmaschig überwacht und die Dosis des Antikoagulans entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Leberfunktion: Da Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit Leberschäden fehlen, sollte die Anwendung von 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 ≤ 3,0 x ULN abnimmt bzw. die Werte für die hepatischen Aminotransferasen auf ≤ 2,5 x 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: Seltene, unerwartete und schwere Toxizität bei Anwendung von 5-FU, wie z. B. Stomatitis, Diarrhö, Mukositis, Neutropenie und Neurotoxizität, wurden mit einer eingeschränkten DPD-Aktivität erklärt.

Patienten mit niedriger oder fehlender DPD-Aktivität - ein Enzym, welches am Abbau von Fluorouracil beteiligt ist - haben ein erhöhtes Risiko für schwere, lebensbedrohende oder tödliche Nebenwirkungen, die durch Fluorouracil verursacht werden. Obwohl ein DPD-Mangel nicht genau definiert werden kann, ist bekannt, dass Patienten mit bestimmten homozygoten oder bestimmten komplex heterozygoten Mutationen im DPYD

Genort, was ein vollständiges oder nahezu vollständiges Fehlen der enzymatischen DPD-Aktivität zur Folge haben kann (wie in Laborversuchen bestimmt wurde), das höchste Risiko für eine lebensbedrohende oder tödliche Nebenwirkung haben und nicht mit Ecansya behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.3). Es gibt keine nachgewiesene Dosierung, die sicher für Patienten mit vollständig fehlender DPD-Aktivität ist.
Bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel (wie z. B. diejenigen mit heterozygoten Mutationen im DPYD Genort), bei denen der Nutzen von Ecansya gegenüber dem Risiko überwiegt (unter Berücksichtigung der Eignung eines alternativen nicht fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapieschemas), muss mit extremer Vorsicht vorgegangen werden. Es müssen regelmäßige Kontrollen mit Dosisanpassung je nach Toxizität durchgeführt werden. Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine bestimmte Dosis bei Patienten mit partieller DPD-Aktivität, die mit einem spezifischen Test gemessen wurde, zu empfehlen.
Bei Patienten mit nicht bekanntem DPD-Mangel, die mit Capecitabin behandelt werden, können lebensbedrohliche Toxizitäten auftreten, die sich in Form einer akuten Überdosierung manifestieren (siehe Abschnitt 4.9). Im Fall einer akuten Toxizität vom Grad 2 - 4 muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. Eine dauerhafte Unterbrechung sollte in Erwägung gezogen werden, basierend auf der klinischen Bewertung des Beginns, der Dauer und der Schwere der beobachteten Toxizität.
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: Ecansya kann schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse verursachen. Bei Patienten, bei denen eine schwere Hautreaktion während der Behandlung mit Ecansya auftritt, muss die Behandlung dauerhaft eingestellt werden.
Da dieses Arzneimittel wasserfreie Lactose als sonstigen Bestandteil enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose- Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
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 Kumarin-Antikoagulanzien und deren Derivate und Abschnitt 4.4.
Cumarin-Antikoagulanzien und deren Derivate: Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden von Patienten berichtet, die Capecitabin gleichzeitig mit Cumarinderivaten wie Warfarin oder Phenprocoumon als Antikoagulanzien 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 Antikoagulanzien 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 Folinsäure ergab, dass Folinsäure keinen wesentlichen Effekt auf die Pharmakokinetik von Capecitabin und seine Metaboliten ausübt. Folinsäure hat jedoch einen Einfluss auf die Pharmakodynamik von Capecitabin, dessen Toxizität durch Folinsäure erhöht werden kann: Die maximale verträgliche Dosis (MTD) lag bei alleiniger Gabe von Capecitabin in der intermittierenden Dosierung bei 3.000 mg/m^2/Tag; sie betrug hingegen nur 2.000 mg/m^2/Tag bei kombinierter Gabe von Capecitabin und Folinsäure (zweimal täglich 30 mg). Bei einer Therapieumstellung von 5-FU/LV auf die Gabe von Capecitabin kann die erhöhte Toxizität relevant sein. Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen Folinsäure und Folsäure kann dies ebenso für die Folsäureergänzung bei Folatmangel zutreffend sein.
Sorivudin und Analoga: Es wurde eine klinisch signifikante Wechselwirkung zwischen Sorivudin und 5-FU beschrieben, die auf einer Hemmung der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase durch Sorivudin beruht. Diese Wechselwirkung, die zu einer erhöhten Fluoropyrimidin-Toxizität führt, ist potenziell tödlich. Daher darf Capecitabin nicht zusammen mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z.B. Brivudin, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach dem Ende einer Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z.B. Brivudin, muss mindestens 4 Wochen gewartet werden, bevor die Therapie mit Capecitabin begonnen werden kann.

Antazida: Der Einfluss eines Aluminiumhydroxid-und Magnesiumhydroxid-haltigen Antazidums auf die Pharmakokinetik von Capecitabin wurde untersucht. Es kam zu einem leichten Anstieg der Plasmakonzentration von Capecitabin sowie eines Metaboliten (5'-DFCR); es wurde keine Auswirkung auf die 3 Hauptmetaboliten (5'-DFUR, 5-FU und FBAL) beobachtet.
Allopurinol: Für 5-FU wurden Wechselwirkungen mit Allopurinol beobachtet; mit möglicher verminderter Wirksamkeit von 5-FU. Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und 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^2 täglich) 2000 mg/m^2 täglich, verglichen mit 3000 mg/m^2 täglich bei alleiniger Gabe von Capecitabin.
Strahlentherapie: Die maximale verträgliche Dosis von Capecitabin beträgt in der Monotherapie mit dem intermittierenden Behandlungsschema 3000 mg/m^2 täglich. Demgegenüber beträgt die maximale verträgliche Dosis von Capecitabin bei Kombination mit einer Strahlentherapie beim Rektumkarzinom 2000 mg/m^2 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 Feten hingewiesen werden. Während der Behandlung muss eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden.
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 Feten führen kann. In reproduktionstoxikologischen Prüfungen am Tier führte die Anwendung von Capecitabin zu Embryoletalität und Teratogenität. Diese Resultate sind bei Fluoropyrimidin-Derivaten zu erwarten. Während der Schwangerschaft ist Capecitabin kontraindiziert.
Stillzeit
Ob Capecitabin in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. In laktierenden Mäusen wurden relevante Mengen an Capecitabin und seinen Metaboliten in der Milch gefunden. Während einer Capecitabin-Therapie sollte abgestillt werden.
Fertilität
Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ecansya auf die Fertilität vor. In die pivotalen Studien zu Ecansya 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 einen 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 Erythrodysästhesie), Abgeschlagenheit, Asthenie, Anorexie, Kardiotoxizität, erhöhte Nierenfehlfunktion bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter

Nierenfunktion und Thrombose/Embolie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die durch den Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder mittelbar mit der Anwendung von Capecitabin in Zusammenhang gebracht werden, sind in Tabelle 4 für die Capecitabin-Monotherapie und in Tabelle 5 für die Kombinationstherapie mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen angegeben. Zur Klassifizierung der Häufigkeit der Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Capecitabin-Monotherapie

Tabelle 4 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Capecitabin-Monotherapie aus einer gepoolten Auswertung der Sicherheitsdaten von drei großen klinischen Studien mit > 1.900 Patienten (Studien M66001, SO14695 und SO14796). Die Nebenwirkungen wurden der zugehörenden Häufigkeitsgruppe hinzugefügt entsprechend der Gesamtinzidenz aus der gepoolten Analyse.

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

Körpersystem	***Sehr häufig*** ***Alle Schweregrade***	***Häufig*** ***Alle Schweregrade***	***Gelegentlich*** ***Schwerwiegende oder lebensbedrohliche (Grad 3-4) oder als medizinisch relevant betrachtete Nebenwirkungen***	***Selten/Sehr selten (Erfahrung nach der Markteinführung)***
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	
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,	Aphasie, Beeinträchtigung des	Toxische Leukoenzephalopathie (sehr sel-

		Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmacksempfindens	Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie	ten)
Augenerkrankungen	-	Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung	Reduzierte Sehschärfe, Doppeltsehen	Tränenkanalstenose (selten), Hornhauterkrankungen (selten), Keratitis (selten), Keratitis punctata (selten)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	Vertigo, Ohrenschmerzen	
Herzerkrankungen	-	-	Instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie, 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 Gastrointestinal trakts	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	
Leber- und Gallenerkrankungen	-	Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte	Gelbsucht	Leberversagen (selten), cholestatische Hepatitis (selten)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmoplantares Erythrodysästhesie Syndrom	Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut,	Blasenbildung, Hautgeschwüre, Rötung, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura,	Kutaner Lupus erythematodes (selten), schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson- Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (sehr selten) (siehe Abschnitt 4.4.)

		Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen	Radiation-Recall- Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	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	

Capecitabin in der Kombinationstherapie

Die Tabelle 5 enthält die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie von Capecitabin mit verschiedenen Chemotherapieschemata in mehreren Indikationen, basierend auf den Sicherheitsdaten von mehr als 3000 Patienten. Die Nebenwirkungen wurden der zugehörenden Häufigkeitsgruppe („sehr häufig“ oder „häufig“) hinzugefügt entsprechend der höchsten Inzidenz in einer der großen klinischen Studien und wurden nur in die Tabelle aufgenommen, wenn sie zusätzlich zu denen bei Capecitabin-Monotherapie oder in größerer Häufigkeit als bei Capecitabin-Monotherapie beobachtet wurden (siehe Tabelle 4). Nebenwirkungen, die in der Capecitabin-Kombinationstherapie gelegentlich berichtet wurden, entsprechen denjenigen, die auch für die Capecitabin-Monotherapie oder die Monotherapie des Kombinationspartners – in der Literatur und/oder in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – berichtet wurden.
Einige dieser Nebenwirkungen werden häufig bei Anwendung des Kombinationsarzneimittels beobachtet (z. B. periphere sensorische Neuropathie bei Docetaxel oder Oxaliplatin oder Hypertonie bei Bevacizumab). Eine Verstärkung durch die Capecitabin-Therapie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

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

Körpersystem	***Sehr häufig Alle Schweregrade***	***Häufig Alle Schweregrade***	***Selten/Sehr selten (Erfahrung nach der Markteinführung)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	Herpes zoster, Infektionen der Harnwege, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Influenza, Infektionen+, Herpes labialis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie+, Leukopenie+, Anämie+, neutropenisches Fieber+, Thrombozytopenie	Knochenmarksdepression, febrile Neutropenie+	
Erkrankungen des Immunsystems	-	Hypersensitivität	
Stoffwechsel- und Er-	verminderter Appetit	Hypokaliämie,	

nährungsstörungen		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	
Herzerkrankungen	-	Vorhofflimmern, Herzischämie/Herzinfarkt	
Gefäßerkrankungen	Ödeme an den unteren Extremitäten, Hypertonie, Embolie+ 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, erythematöse Rötung, Urtikaria, nächtliches Schwitzen	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	Hämaturie, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatinin-clearance, Dysurie	Akutes Nierenversagen als Folge von Dehydration (selten)
Allgemeine Erkrankun-	Pyrexie,	Mukositis,	

gen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Lethargie+, Temperaturempfindlichkeit	Gliederschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Brustschmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber+, infusionsbedingte Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	Kontusion	

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hand-Fuß-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4):

Bei einer Capecitabin-Dosis von 1250 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in Studien zur Capecitabin-Monotherapie, die Studien zur adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms, zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms und zur Behandlung des Mammakarzinoms umfassten, Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 53 – 60% beobachtet. Im Capecitabin/Docetaxel-Arm zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms betrug die Häufigkeit 63%. Bei einer Capecitabin-Dosis von 1000 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus wurden in der Kombinationstherapie Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade mit einer Häufigkeit von 22 – 30% beobachtet.

Eine Meta-Analyse von 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 Hand-Fuß-Syndrome aller Schweregrade bei 2066 (43%) der Patienten nach einer medianen Zeit von 239 (95% K.I. 201 – 288) Tagen nach Beginn der Capecitabin-Behandlung aufgetreten waren. Bei Verknüpfung aller Studien waren die folgenden Kovariaten statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Hand-Fuß-Syndrom zu entwickeln: erhöhte Capecitabin-Anfangsdosis (in Gramm), verringerte kumulative Capecitabin-Dosis (0,1*kg), erhöhte relative Dosis-Intensität in den ersten 6 Wochen, erhöhte Behandlungsdauer in der Studie (in Wochen), höheres Alter (in 10-Jahres-Inkrementen), weibliches Geschlecht sowie guter ECOG-Performance-Status zu Behandlungsbeginn (0 vs. ≥ 1).

Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4):

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

Kardiotoxizität (siehe Abschnitt 4.4):

Zusätzlich zu den in Tabelle 4 und 5 beschriebenen Nebenwirkungen waren, basierend auf einer gepoolten Auswertung der klinischen Sicherheitsdaten von 7 klinischen Studien mit 949 Patienten (2 Phase-III-und 5 Phase-II-Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom und metastasierten Mammakarzinom), die folgenden Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von weniger als 0,1% mit der Capecitabin-Monotherapie verbunden: Kardiomyopathie, Herzversagen, plötzlicher Herztod und ventrikuläre Extrasystolen.

Enzephalopathie:

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2):

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

benwirkungen vorzeitig ab, verglichen 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-Jahres-Inkrementen) statistisch signifikant mit einem erhöhten Risiko, ein Hand-Fuß-Syndrom und eine Diarrhö zu entwickeln, und mit einem verringerten Risiko, eine Neutropenie zu entwickeln, verbunden war.

Geschlecht

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Überdosierungen manifestieren sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis, gastrointestinaler 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,
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 Stoffwechselpfad 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^2 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^2 Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m^2 5-FU als i.v. 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 Einschluss 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 (1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause, in dreiwöchigen Zyklen über 24 Wochen) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 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) stützen 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^2 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^2 Leucovorin i.v., gefolgt von 425 mg/m^2 5-FU als i.v. Bolusinjektion, an den Tagen 1 bis 5, alle 28 Tage). Die objektive Gesamtansprechrate in der gesamten randomisierten Population (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrug 25,7% (Capecitabin) *vs.* 16,7% (Mayo-Schema); p < 0,0002. Die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug 140 Tage (Capecitabin) *vs.* 144 Tage (Mayo-Schema). Die mittlere Überlebensrate betrug 392 Tage (Capecitabin) vs. 391 Tage (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) stützen 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 6.

Tabelle 6 Behandlungsschema in Studie NO16966 zum metastasierten Kolorektalkarzinom

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

	Bevacizumab	30 - 90 min	
5-Fluorouracil: i.v. Bolusinjektion sofort nach Leucovorin			

Im Gesamtvergleich wurde in der auswertbaren Patientenpopulation und in der Intent-to-treat-Population hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Nichtunterlegenheit der XELOX-Arme gegenüber den FOLFOX-4-Armen gezeigt (siehe Tabelle 7). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 7). 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 7 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach einem weiteren Jahr der Nachverfolgung enthalten. Die On-treatment-Auswertung des progressionsfreien Überlebens bestätigte jedoch nicht die Ergebnisse der generellen Auswertung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens: Die Hazard Ratio von XELOX im Vergleich zu FOLFOX-4 betrug 1,24 mit einem 97,5% K.I. von 1,07 – 1,44. Obwohl Sensitivitätsanalysen zeigen, dass Unterschiede im Behandlungsplan und im Zeitpunkt der Tumorbewertung die On-treatment-Auswertung des progressionsfreien Überlebens beeinflussen, konnte keine vollständige Erklärung für dieses Ergebnis gefunden werden.

Tabelle 7 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16966

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

* EPP = auswertbare Patientenpopulation;

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

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (CAIRO) wurde die Wirksamkeit der Anwendung von Capecitabin in einer Anfangsdosierung von 1.000 mg/m^2 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 (1.250 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage), einer Second-line-Behandlung mit Irinotecan (350 mg/m^2 am Tag 1) und aus einer Third-line- Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 an Tag 1). Die Kombinationstherapie bestand aus einer First-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/ m^2 zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Irinotecan (250 mg/m^2 am Tag 1) (XELIRI) und einer Second-line-Behandlung mit Capecitabin (1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage) in Kombination mit Oxaliplatin (130 mg/m^2 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 1.000 mg/m^2 zweimal täglich an den Tagen 1 bis 14 eines dreiwöchigen Zyklus, kombiniert mit Irinotecan 250 mg/m^2 an Tag 1. In der größten Studie (BICC-C-Studie) wurden die Patienten entweder einer unverblindeten Behandlung mit FOLFIRI (n = 144), Bolus 5-FU (mlFL) (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 mIFL bei 5,9 Monaten (p = 0,004 für den Vergleich mit FOLFIRI) und bei XELIRI bei 5,8 Monaten (p = 0,015).
Das mediane Gesamtüberleben lag bei FOLFIRI bei 23,1 Monaten, bei mIFL 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 vs. 9,6 Monate und Gesamtüberleben 14,8 vs. 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 randomisierten 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 1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage + Irinotecan (250 mg/m^2) an Tag 1. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug bei FOLFIRI-Bevacizumab 10,0 Monate und bei XELIRI-Bevacizumab 8,9 Monate; p = 0,64, das Gesamtüberleben betrug bei FOLFIRI-Bevacizumab 25,7 Monate 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^2 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^2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Irinotecan (200 mg/m^2 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 (1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von 7 Tagen Therapiepause), Oxaliplatin (130 mg/m^2 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 8 dargestellt.

Tabelle 8 Hauptwirksamkeitsergebnisse für Studie AIO KRK

	XELOX + Bevacizumab ***(ITT: n = 127)***	***Modifiziertes XELIRI + Bevacizumab (ITT: n = 120)***	***HR*** ***95%-K.I.*** ***p-Wert***
Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten			
ITT 95%-K.I.	76% 69 – 84%	84% 77 – 90%	-

Medianes progressionsfreies Überleben			
ITT	10,4 Monate	12,1 Monate	0,93
95%-K.I.	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07
			p = 0,30
Medianes Gesamtüberleben			
ITT	24,4 Monate	25,5 Monate	0,90
95%-K.I.	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19
			p = 0,45

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 6. Es wurde gezeigt, dass XELOX bezüglich des progressionsfreien Überlebens in der Per-Protokoll-Population und in der Intent-to-treat-Population gegenüber FOLFOX-4 nicht unterlegen war (siehe Tabelle 9). Die Ergebnisse weisen auf eine Äquivalenz von XELOX und FOLFOX-4 bezüglich des Gesamtüberlebens hin (siehe Tabelle 9). Die Nachverfolgung zum Zeitpunkt der Primärauswertung betrug in der Intent-to-treat-Population im Median 2,1 Jahre. In Tabelle 9 sind ebenfalls die Daten der Auswertung nach weiteren 6 Monaten der Nachverfolgung enthalten.

Tabelle 9 Hauptwirksamkeitsergebnisse der Untersuchung auf Nichtunterlegenheit in der Studie NO16967

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

* PPP = Per-Protokoll-Population;

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

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 (1.000 mg/m^2 zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause) und Cisplatin (80 mg/m^2 als zweistündige Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. Insgesamt wurden 156 Patienten randomisiert einer Therapie mit 5-FU (800 mg/m^2 täglich, Dauerinfusion an den Tagen 1 bis 5 alle 3 Wochen) und Cisplatin (80 mg/m^2 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 vs. 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) vs. 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 1.002 Patienten in einem 2 x 2 faktoriellen Design in einen der folgenden 4 Behandlungsarme randomisiert:

– ECF: Epirubicin (50 mg/m^2 als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m^2 als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m^2 täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
– ECX: Epirubicin (50 mg/m^2 als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Cisplatin (60 mg/m^2 als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Capecitabin (625 mg/m^2 zweimal täglich fortdauernd).
– EOF: Epirubicin (50 mg/m^2 als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m^2 als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und 5-FU (200 mg/m^2 täglich als kontinuierliche Infusion über eine zentrale Linie).
– EOX: Epirubicin (50 mg/m^2 als Bolus am Tag 1 alle 3 Wochen), Oxaliplatin (130 mg/m^2 als zweistündige Infusion am Tag 1 alle 3 Wochen) und Capecitabin (625 mg/m^2 zweimal täglich fortdauernd).

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

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 3.097 Patienten, die mit Capecitabin- haltigen Therapieschemata, und 3.074 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 (1.250 mg/m^2 zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause) plus Docetaxel (75 mg/m^2 als einstündige intravenöse Infusion alle 3 Wochen) zugeteilt. 256 Patientinnen wurden randomisiert einer Behandlung mit Docetaxel allein (100 mg/m^2 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 (1.250 mg/m^2 zweimal täglich über 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Behandlungspause). Die objektiven Gesamtansprechraten (Bewertung des Untersuchungsleiters) betrugen 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 4.700 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 1.100 Tage (95%-K.I. 1.007; 1.200) vs. 691 Tagen (95%-K.I. 638; 754), mit einer Hazard Ratio von 0,61 (95%-K.I. 0,56; 0,66).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter für Capecitabin wurden in einem Dosisbereich von 502-3.514 mg/m^2/Tag untersucht. Die Parameter für Capecitabin, 5‘-Desoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) und 5‘-Desoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) waren am Tag 1 ähnlich wie am Tag 14. Die AUC von 5-FU war am Tag 14 um 30% bis 35% höher. Aufgrund einer nicht linearen Pharmakokinetik des aktiven Metaboliten verringert eine Dosisreduktion von Capecitabin die systemische Verfügbarkeit von 5-FU stärker als dies bei einer Dosisproportionalität zu erwarten wäre.

Resorption

Nach oraler Gabe wird Capecitabin schnell und umfassend resorbiert und danach umfassend zu den Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR umgewandelt. Eine Einnahme mit der Nahrung verringert zwar die Geschwindigkeit der Capecitabin-Resorption; dies hat jedoch nur geringen Einfluss auf die AUC für 5'-DFUR und auf die AUC des Folgemetaboliten 5-FU. Bei einer am Tag 14 mit der Nahrung aufgenommenen Dosis von 1.250 mg/m^2 betrugen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max} in µg/ml) für Capecitabin, 5’-DFCR, 5-’DFUR, 5-FU und FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 sowie 5,46. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max} in Stunden) betrug 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 sowie 3,34. Die $AUC_{0-\infty}$ Werte in µg h/ml betrugen 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 wird.

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 (3,0 bis 25,8, n = 8) bestimmt wurde. 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_2) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5-Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich spaltet die ß-Ureido- Propionase FUPA zu α-Fluoro-ß-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 betrugen 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%).

Kombinationstherapie

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^2/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^2 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 Fluorpyrimidine typischen Toxizitätszeichen im Magen-Darm-Trakt sowie dem Lymphsystem und dem Blutbildungssystem. Diese Befunde waren reversibel. Unter Capecitabin wurde eine toxische Wirkung auf die Haut beobachtet, die durch degenerative/regressive Veränderungen gekennzeichnet war. Capecitabin induzierte keine toxischen Leber- oder ZNS-Veränderungen. Eine kardiovaskuläre Toxizität (z.B. PR- und QT-Intervall-Verlängerungen) wurde bei Cynomolgus-Affen nach intravenöser Gabe (100 mg/kg) aber nicht nach wiederholter oraler Gabe (1379 mg/m^2/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

Tablettenkern

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

– ***150 mg und 500 mg Filmtabletten***

Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

– ***300 mg Filmtabletten***

Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium/Aluminium Blisterpackungen
3 Jahre.
PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen
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 30ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium oder PVC/PVdC/Aluminium Blisterpackungen mit 10 Filmtabletten pro Blisterpackung in Packungsgrößen zu 30, 60 oder 120 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

KRKA, d.d.,
Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Slowenien

8. Zulassungsnummer

EU/1/12/763/001-006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. April 2012

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.