

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Coloxet 150 mg filmomhulde tabletten.
Coloxet 300 mg filmomhulde tabletten
Coloxet 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg capecitabine
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 7,640 mg watervrije lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg capecitabine
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 15,280 mg watervrije lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg capecitabine
Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 25,470 mg watervrije lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Coloxet 150 mg filmomhulde tabletten
Licht perzikkleurige, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 11,4 mm lang en 5,3 mm breed, aan de ene kant gemarkeerd met '150' en aan de andere kant zonder markering.

Coloxet 300 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 14,6 mm lang en 6,7 mm breed, aan de ene kant gemarkeerd met '300' en aan de andere kant zonder markering.

Coloxet 500mg filmomhulde tabletten
Perzikkleurige, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 15,9 mm lang en 8,4 mm breed, aan de ene kant gemarkeerd met '500' en aan de andere kant zonder markering.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Capecitabine is geïndiceerd als adjuvant behandeling bij patiënten die geopereerd zijn aan stadium III (stadium Dukes' C) colonkanker (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is geïndiceerd bij de behandeling van gemetastaseerd colorectalkanker (zie rubriek 5.1).
Capecitabine is geïndiceerd bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker in combinatie met een op platinum gebaseerd regime (zie rubriek 5.1).

Capecitabine is in combinatie met docetaxel (zie rubriek 5.1) geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na het falen van cytotoxische chemotherapie. Een anthracyclinederivaat moet deel hebben uitgemaakt van de voorgaande therapie.

Capecitabine is ook als monotherapie geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker bij wie taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie hebben gefaald of bij wie een verdere therapie met anthracyclinederivaten niet is aangewezen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Coloxet mag alleen worden voorgeschreven door een gekwalificeerde arts met ervaring in het gebruik van antineoplastische geneesmiddelen. Het wordt geadviseerd om alle patiënten tijdens de eerste cyclus van de behandeling zorgvuldig te controleren.

De behandeling dient te worden gestopt als de aandoening progressief blijkt te zijn of als ondraaglijke toxiciteit wordt waargenomen. Berekening van standaard en gereduceerde doseringen volgens lichaamsoppervlak voor het starten van capecitabine met 1250 mg/m^2 en 1000 mg/m^2 staan weergegeven in respectievelijk tabel 1 en 2.

Dosering

Aanbevolen dosering (zie rubriek 5.1):

Monotherapie

Colon-, colorectal- en borstkanker

Voor monotherapie is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de adjuvante behandeling van colonkanker, voor de behandeling van gemetastaseerd colorectalkanker of voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker tweemaal daags 1250 mg/m^2 ('s morgens en 's avonds; overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m^2) gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen. Adjuvante behandeling bij patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor totaal 6 maanden.

Combinatietherapie

Colon-, colorectal- en maagkanker

In combinatiebehandeling dient de aanbevolen aanvangsdosis van capecitabine gereduceerd te worden tot $800\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen of tot 625 mg/m^2 tweemaal daags indien continu toegediend (zie rubriek 5.1). Voor de combinatie met irinotecan is de aanbevolen aanvangsdosis 800 mg/m^2 indien tweemaal daags toegediend gedurende 14 dagen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen gecombineerd met irinotecan 200 mg/m^2 op dag 1. De inclusie bevacizumab in een combinatieregime heeft geen effect op de aanvangsdosis van capecitabine.

Premedicatie om een adequate hydratatie te handhaven en om het braken tegen te gaan, zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, dient gestart te worden vóór toediening van cisplatine bij patiënten die behandeld worden met de combinatie van capecitabine en cisplatine. Premedicatie met anti-emetica zoals beschreven in de samenvatting van productkenmerken van oxaliplatine wordt aanbevolen voor patiënten die de capecitabine plus oxaliplatine combinatie krijgen. Adjuvante behandeling van patiënten met stadium III colonkanker wordt aanbevolen voor een duur van 6 maanden.

Borstkanker

Wanneer capecitabine wordt gecombineerd met docetaxel, is de aanbevolen aanvangsdosis capecitabine voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker 1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door een rustperiode van 7 dagen en de dosis docetaxel 75 mg/m² middels een intraveneus infuus over 1 uur elke drie weken. In overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken van docetaxel dient premedicatie met een oraal corticosteroïd zoals dexamethason te worden begonnen alvorens docetaxel toe te dienen aan patiënten die capecitabine in combinatie met docetaxel krijgen.

Berekening capecitabine dosering

Tabel 1 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor een begindosis van capecitabine van 1250 mg/m²

	Dosis 1250 mg/m ² (tweemaal daags)					
	Volledige dosis 1250 mg/m ²	Aantal 150 mg tabletten, 300 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)			Gereduceerde dosis (75%) 950 mg/m ²	Gereduceerde dosis (50%) 625 mg/m ²
Lichaams-oppervlak (m ²)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (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

Tabel 2 Berekening van standaard en gereduceerde dosis volgens lichaamsoppervlakte voor capecitabine aanvangsdosering van 1000 mg/m²

	Dosis 1000 mg/m ² (tweemaal daags)					
	Volledige dosis 1000 mg/m ²	Aantal 150 mg tabletten, 300 mg tabletten en/of 500 mg tabletten per toediening (iedere toediening wordt 's ochtends en 's avonds gegeven)			Gereduceerde dosis (75%) 750 mg/m ²	Gereduceerde dosis (50%) 500 mg/m ²
Lichaams-oppervlak (m ²)	Dosis per toediening (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis per toediening (mg)	Dosis per toediening (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

Dosisaanpassingen tijdens behandeling Algemeen

Toxiciteit veroorzaakt door de toediening van capecitabine kan in de hand worden gehouden door symptoom behandeling en/of door aanpassing van de dosis capecitabine (onderbreken van de behandeling of verlaging van de dosis). Wanneer de dosis capecitabine eenmaal verlaagd is, dient deze later niet te worden verhoogd. Bij die toxiciteiten, waarvan het naar de mening van de behandelende arts onwaarschijnlijk is dat ze ernstig of levensbedreigend worden, bijv. alopecia, smaakverandering, verandering aan de nagels, kan de behandeling voortgezet worden met dezelfde dosis zonder verlaging of onderbreking.

Patiënten die capecitabine gebruiken dienen geïnformeerd te worden over de noodzaak de behandeling direct te onderbreken in geval van matige tot ernstige toxiciteit. Vanwege toxiciteit achterwege gelaten doses capecitabine worden niet ingehaald. Hieronder zijn de aanbevolen dosisaanpassingen bij toxiciteit weergegeven:

Tabel 3 Dosisaanpassingen voor capecitabine (3-weekse cyclus of doorlopende behandeling)

Toxiciteitsgraden*	Doseringswijzigingen in een behandelingscyclus	Dosisaanpassing voor de volgende cyclus/dosis (% van de aanvangsdosis)
• <i>Graad 1</i>	Dosis handhaven	Dosis handhaven
• <i>Graad 2</i>		
-1 ^e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	100%
-2 ^e waarneming		75%
-3 ^e waarneming		50%
-4 ^e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• <i>Graad 3</i>		
-1 ^e waarneming	Onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	75%
-2 ^e waarneming		50%
-3 ^e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing
• <i>Graad 4</i>		
-1 ^e waarneming	De behandeling definitief staken <i>of</i> als het naar het oordeel van de arts in het belang van de patiënt is de behandeling voort te zetten, onderbreek behandeling tot verbetering tot graad 0-1	50%
- 2 ^e waarneming	De behandeling definitief staken	Niet van toepassing

* Volgens de "National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group" (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (versie 1) van de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) van het "Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, versie 4.0". Zie rubriek 4.4 voor het "hand-foot"- syndroom en hyperbilirubinemie

Hematologie

Patiënten met een uitgangsnutrofielenaantal van minder dan $1,5 \times 10^9/l$ en/of trombocytenaantallen van minder dan $100 \times 10^9/l$ mogen niet met capecitabine behandeld worden. Indien ongeplande laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling aantonen dat het neutrofielenaantal tot beneden $1,0 \times 10^9/l$ daalt of indien het aantal bloedplaatjes daalt tot beneden $75 \times 10^9/l$ dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden.

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen:

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine gebruikt wordt als 3-weekse kuur in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Wanneer bij het begin van een behandelingscyclus uitstel van behandeling met capecitabine of het (de) andere geneesmiddel(en) geïndiceerd is, dient de toediening van alle geneesmiddelen uitgesteld te worden tot voor alle geneesmiddelen voldaan is aan de vereisten voor het opnieuw beginnen met de behandeling.

Tijdens een behandelingscyclus dient, bij toxiciteiten die door de behandelend arts als niet gerelateerd aan capecitabine worden beschouwd, de behandeling met Coloxet te worden voortgezet en dient de dosering van het andere geneesmiddel te worden aangepast volgens de van toepassing zijnde voorschriftinformatie.

Indien de andere geneesmiddelen definitief gestopt moeten worden, kan de capecitabine behandeling hervat worden indien de vereisten voor het herstarten van capecitabine bereikt zijn. Deze aanbeveling is van toepassing op alle indicaties en voor alle speciale populaties.

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen:

Dosisaanpassingen bij toxiciteit wanneer capecitabine doorlopend gebruikt wordt in combinatie met andere geneesmiddelen moeten worden uitgevoerd volgens bovenstaande tabel 3 voor capecitabine en volgens de samenvatting van productkenmerken van het (de) andere geneesmiddel(en).

Dosisaanpassingen voor speciale populaties:

Leverinsufficiëntie: Er zijn onvoldoende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij patiënten met een leverinsufficiëntie om een doseringsaanpassing te kunnen aangeven. Er is geen informatie beschikbaar over leverinsufficiëntie ten gevolge van cirrose of hepatitis.

Nierinsufficiëntie: Capecitabine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min [Cockcroft en Gault] bij aanvang van de behandeling). De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $30\text{-}50 \text{ ml/min}$ bij aanvang van de behandeling). Een verlaging tot 75% voor een aanvangsdosering van 1250 mg/m^2 wordt aanbevolen bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie bij aanvang van de behandeling. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie bij aanvang van de behandeling is voor een aanvangsdosering van 1000 mg/m^2 geen dosisreductie vereist. Bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring $51\text{-}80 \text{ ml/min}$ bij aanvang van de behandeling) wordt geen aanpassing van de aanvangsdosering aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een patiënt, bij wie een graad 2-, 3- of 4-bijwerking tijdens de behandeling ontstaat, zorgvuldig te volgen en direct de behandeling te onderbreken en om vervolgens

de dosering aan te passen als boven in tabel 3 omschreven. Indien de berekende creatinineklaring tijdens de behandeling daalt tot een waarde onder 30 ml/min dient de behandeling met capecitabine te worden gestopt. Deze aanbevelingen voor doseringsaanpassing gelden zowel voor monotherapie als voor het gecombineerd gebruik (zie ook de rubriek "Ouderen" hieronder).

Ouderen:

Tijdens monotherapie met capecitabine is aanpassing van de aanvangsdosis niet nodig. In vergelijking met jongere patiënten komen echter bij patiënten van ≥ 60 jaar en ouder graad 3 of 4 aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen meer voor.

Indien capecitabine gebruikt werd in combinatie met andere geneesmiddelen, kregen oudere patiënten (≥ 65 jaar) meer graad 3- en graad 4-bijwerkingen, inclusief bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling, in vergelijking tot jongere patiënten. Zorgvuldige controle van patiënten van ≥ 60 jaar en ouder is raadzaam.

- *In combinatie met docetaxel:* een toegenomen incidentie aan de behandeling gerelateerde graad 3- of 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen werd waargenomen bij patiënten van 60 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Bij patiënten van 60 jaar en ouder wordt een verlaagde aanvangsdosis capecitabine tot 75% (950 mg/m² tweemaal daags) aanbevolen. Als er bij patiënten van ≥ 60 jaar en ouder die behandeld worden met een verlaagde aanvangsdosis capecitabine in combinatie met docetaxel, geen toxiciteit wordt waargenomen mag de dosis capecitabine voorzichtig trapsgewijs verhoogd worden tot 1250 mg/m² tweemaal daags.

Pediatrische patiënten:

Er is geen relevant gebruik van capecitabine bij de pediatrische populatie voor de indicaties colon-, colorectal-, maag- en borstkanker.

Wijze van toediening

Coloxet filmomhulde tabletten moeten in zijn geheel met water binnen 30 minuten na een maaltijd worden ingenomen. Coloxet filmomhulde tabletten mogen niet worden gemalen of gesneden.

4.3 Contra-indicaties

- Een voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op fluoropyrimidinetherapie,
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor fluorouracil,
- Een bekende totale dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie (zie rubriek 4.4),
- Tijdens zwangerschap en borstvoeding,
- Bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie,
- Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie,
- Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min),
- Recente of gelijktijdige behandeling met brivudine (zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor geneesmiddelinteracties),
- Als voor een van de geneesmiddelen in het combinatieregime een contra-indicatie bestaat, dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Diarree: Patiënten met ernstige diarree dienen zorgvuldig gevolgd te worden en bij dehydratie dienen vocht en elektrolyten te worden toegediend. Standaard anti-diarreebehandelingen (bijv. loperamide) kunnen worden gebruikt. NCIC CTC graad 2 diarree wordt gedefinieerd als een toename met 4 tot 6

maal ontlasting per dag of ontlasting 's nachts, graad 3 diarree als een toename met 7 tot 9 maal ontlasting per dag of als incontinentie en malabsorptie. Graad 4 diarree als een toename met ≥ 10 maal ontlasting per dag of als macroscopisch bloederige diarree optreedt of als de noodzaak voor parenterale ondersteuning bestaat. Verlaging van de dosering dient waar nodig te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Dehydratie: Dehydratie dient te worden voorkomen of bij het begin te worden verholpen. Patiënten met anorexia, asthenie, misselijkheid, braken of diarree kunnen gemakkelijk gedehydrateerd raken. Dehydratie kan acute nierinsufficiëntie veroorzaken, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie of wanneer capecitabine gelijktijdig met bekende nefrotoxische geneesmiddelen wordt gegeven. Acut nierfalen secundair aan dehydratie kan potentieel dodelijk zijn. Als graad 2 (of hoger) dehydratie optreedt, dient de behandeling met capecitabine onmiddellijk te worden onderbroken en de dehydratie te worden verholpen. De behandeling dient niet te worden hervat totdat de patiënt is gerehydrateerd en alle dehydratie veroorzakende factoren zijn verholpen of onder controle zijn. Toegepaste doseringswijzigingen dienen waar nodig te worden aangepast aan de dehydratie veroorzakende bijwerking (zie rubriek 4.2).

"Hand-foot"-syndroom (ook bekend als "hand-foot"-huidreactie of palmoplantaire erythrodysesthesie of door chemotherapie geïnduceerd acraal erytheem): Graad 1 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als verdoofd gevoel, dysesthesie/paresthesie, tinteling, pijnloze zwelling of erytheem van de handen en/of voeten en/of ongemak dat niet de normale dagelijkse activiteiten van de patiënt onmogelijk maakt.

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

Graad 3 "hand-foot"-syndroom wordt gedefinieerd als natte desquamatie, ulceratie, blaarvorming en ernstige pijn van de handen en/of voeten en/of ernstig ongemak waardoor de patiënt niet in staat is te werken of de normale dagelijkse activiteiten te verrichten. Aanhoudende of ernstige "hand-foot"-syndroom (Graad 2 en hoger) kan uiteindelijk leiden tot het verlies van de vingerafdrukken, dit kan invloed hebben op de patiëntidentificatie.

Als graad 2 of 3 "hand-foot"-syndroom optreedt, dient de behandeling met capecitabine onderbroken te worden tot de verschijnselen verdwijnen of in intensiteit verminderen tot graad 1. Na het optreden van graad 3 "hand-foot"-syndroom dienen de vervolgdoses capecitabine verlaagd te worden. Wanneer capecitabine en cisplatine in combinatie gebruikt worden, wordt het gebruik van vitamine B6 (pyridoxine) voor de symptomatische of secundaire profylactische behandeling van "hand-foot"-syndroom niet aanbevolen, wegens gepubliceerde meldingen dat het de werkzaamheid van cisplatine zou kunnen verminderen. Er is enig bewijs dat dexpantenol werkzaam is bij "hand-foot"-syndroom profylaxe bij patiënten die met capecitabine behandeld worden.

Cardiotoxiciteit: Cardiotoxiciteit, waaronder myocardinfarct, angina, ritmestoornissen, cardiogene shock, plotseling overlijden en elektrocardiografische veranderingen (waaronder zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging), is in verband gebracht met een therapie met fluoropyrimidine. Deze bijwerkingen kunnen meer voorkomen bij patiënten met coronaire hartziekten in de anamnese. Hartaritmieën (waaronder ventrikelfibrillatie, torsade de pointes en bradycardie), angina pectoris, myocardinfarct, hartfalen en cardiomyopathie zijn gemeld bij patiënten die capecitabine kregen. Voorzichtigheid moet betracht worden bij patiënten met een significante hartziekte, aritmieën en angina pectoris in de anamnese (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Antistolling met coumarinederivaten: In een geneesmiddelinteractiestudie met een enkelvoudige dosis warfarine was er een significante toename in de gemiddelde AUC (+ 57%) van S-warfarin. Deze resultaten wijzen op een interactie, mogelijk te wijten aan een remming van het cytochroom P450 2C9 iso-enzymstelsel door capecitabine. Bij patiënten die co-medicatie krijgen met capecitabine en een oraal coumarinederivaat antistollingsmiddel dient de reactie op het anticoagulans (INR of protrombinetijd) nauwgezet gecontroleerd te worden en de dosering van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek 4.5).

Brivudine: Brivudine mag niet gelijktijdig toegediend worden met capecitabine. Fatale gevallen zijn gemeld als gevolg van deze interactie. Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met capecitabine. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis capecitabine worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5). Wanneer brivudine per ongeluk toegediend wordt aan patiënten die behandeld worden met capecitabine moeten effectieve maatregelen genomen worden om de toxiciteit van capecitabine te reduceren. Onmiddellijke opname in het ziekenhuis wordt aanbevolen. Alle maatregelen om systemische infecties en dehydratie te voorkomen moeten worden getroffen.

Leverinsufficiëntie: Bij gebrek aan veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten met een leverinsufficiëntie dient capecitabine gebruik nauwlettend gevolgd te worden bij patiënten met een lichte tot matige disfunctie van de lever ongeacht de aan- of afwezigheid van levermetastasen. De toediening van capecitabine dient onderbroken te worden als aan de behandeling gerelateerde verhogingen van bilirubine van meer dan 3,0 x de bovengrens van de normaalwaarde of aan de behandeling gerelateerde verhogingen van hepatische aminotransferasen (ALAT, ASAT) van meer dan 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde optreden. De behandeling met capecitabine monotherapie kan worden hervat wanneer bilirubine daalt tot $\leq 3,0$ x de bovengrens van de normaalwaarde of hepatische aminotransferase daalt tot $\leq 2,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde.

Nierinsufficiëntie: De incidentie van graad 3- of 4-bijwerkingen is, vergeleken met de populatie in totaal, toegenomen bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie:

DPD-activiteit is snelheidsbeperkend in het katabolisme van 5-fluorouracil (zie rubriek 5.2). Patiënten met DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op fluoropyrimidinegerelateerde toxiciteit, waaronder bijvoorbeeld stomatitis, diarree, slijmvliesontsteking, neutropenie en neurotoxiciteit. DPD-deficiëntiegerelateerde toxiciteit treedt meestal op gedurende de eerste cyclus van de behandeling of na een verhoging van de dosis.

Totale DPD-deficiëntie

Totale DPD-deficiëntie komt zelden voor (0,01-0,5% van de Kaukasische populatie). Patiënten met totale DPD-deficiëntie hebben een groot risico op levensbedreigende of fatale toxiciteit en mogen niet worden behandeld met Coloxet (zie rubriek 4.3).

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie

Gedeeltelijke DPD-deficiëntie treft naar schatting 3-9% van de Kaukasische populatie. Patiënten met gedeeltelijke DPD-deficiëntie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel

levensbedreigende toxiciteit. Een verlaagde aanvangsdosis moet worden overwogen om deze toxiciteit te beperken. DPD-deficiëntie moet als parameter worden meegewogen in combinatie met andere routinemetingen voor dosisverlaging. Een verlaging van de aanvangsdosis kan de werkzaamheid van de behandeling beïnvloeden. In afwezigheid van ernstige toxiciteit kunnen vervolgdoses worden verhoogd onder nauwlettende controle.

Testen op DPD-deficiëntie

Het wordt aanbevolen om vóór aanvang van de behandeling met Coloxet op fenotype en/of genotype te testen, ondanks onzekerheden over de optimale testmethodologie vóór de behandeling. Geldende klinische richtlijnen dienen in beschouwing te worden genomen.

Een verminderde nierfunctie kan leiden tot een verhoogde uracilconcentratie met risico van misdiagnose van DPD-deficiëntie bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie.

Capecitabine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Genotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Met testen op zeldzame mutaties van het DPYD-gen voorafgaand aan de behandeling kunnen patiënten met DPD-deficiëntie worden geïdentificeerd. De vier DPYD-varianten c.1905+1G>A [ook bekend als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3 kunnen totale afwezigheid of verlaging van de DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Andere zeldzame varianten kunnen ook in verband worden gebracht met een verhoogd risico op ernstige of levensbedreigende toxiciteit.

Van bepaalde homozygote en compound (samengestelde) heterozygote mutaties in het DPYD-genlocus (bijvoorbeeld combinaties van de vier varianten met ten minste één allel van c.1905+1G>A of c.1679T>G) is bekend dat zij totale of bijna totale afwezigheid van DPD-enzymactiviteit veroorzaken. Patiënten met bepaalde heterozygote DPYD-varianten (waaronder c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3-varianten) hebben een verhoogd risico op ernstige toxiciteit wanneer zij worden behandeld met fluoropyrimidines. De frequentie van het heterozygote c.1905+1G>A-genotype in het DPYD-gen bij Kaukasische patiënten is ongeveer 1%, 1,1% voor c.2846A>T, 2,6-6,3% voor c.1236G>A/HapB3-varianten en 0,07 tot 0,1% voor c.1679T>G. Gegevens over de frequentie van de vier DPYD-varianten in andere dan de Kaukasische populatie zijn beperkt. Momenteel worden de vier DPYD-varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T en c.1236G>A/HapB3) beschouwd als vrijwel afwezig in populaties van Afrikaanse (Afro-Amerikaanse) of Aziatische origine.

Fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie

Voor fenotypische karakterisering van DPD-deficiëntie wordt aanbevolen de pretherapeutische bloedconcentraties van het endogene DPD-substraat uracil (U) in plasma te meten. Verhoogde uracilconcentraties vóór de behandeling worden in verband gebracht met een verhoogd risico op toxiciteit. Ondanks onzekerheden over de uracildrempels die totale en gedeeltelijke DPD-deficiëntie definiëren, moet een uracilconcentratie in het bloed ≥ 16 ng/ml en < 150 ng/ml worden beschouwd als kenmerkend voor gedeeltelijke DPD-deficiëntie en geassocieerd met een verhoogd risico op fluoropyrimidinetoxiciteit. Een uracilconcentratie in het bloed ≥ 150 ng/ml moet worden beschouwd als kenmerkend voor totale DPD-deficiëntie en geassocieerd met een risico op levensbedreigende of fatale fluoropyrimidinetoxiciteit. De uracilconcentratie in het bloed dient met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie 'Testen op DPD-deficiëntie' hierboven).

Oogheelkundige complicaties: Patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden met betrekking tot oogheelkundige complicaties, zoals hoornvliesontsteking en hoornvliesafwijkingen, met name als zij al een voorgeschiedenis hebben van oogaandoeningen. Indien klinisch relevant dient behandeling van oogaandoeningen gestart te worden.

Ernstige huidreacties: Capecitabine kan ernstige huidreacties veroorzaken zoals het stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Behandeling met capecitabine moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een ernstige huidreactie krijgen tijdens de behandeling.

Aangezien dit geneesmiddel watervrij lactose bevat als hulpstof, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, angehele-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Coloxet filmomhulde tabletten mogen niet gemalen of gesneden worden. Bijwerkingen kunnen voorkomen in het geval van blootstelling van patiënt of verzorger aan gemalen of gesneden Coloxet filmomhulde tabletten (zie rubriek 4.8).

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per Filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Interactie met andere geneesmiddelen

Brivudine: Een klinisch significante interactie is beschreven tussen brivudine en fluoropyrimidines (bijvoorbeeld capecitabine, 5-FU, tegafur) als gevolg van de remming van dihydropyrimidine dehydrogenase door brivudine. Deze interactie, die leidt tot een toegenomen fluoropyrimidinetoxiciteit, is potentieel fataal. Daarom mag brivudine niet gelijktijdig met capecitabine toegediend worden (zie rubriek 4.3 en 4.4). Er moet ten minste 4 weken tijd zitten tussen het einde van de behandeling met brivudine en het starten van de behandeling met capecitabine. Behandeling met brivudine kan 24 uur na de laatste dosis capecitabine worden gestart.

Cytochroom P-450 2C9-substraten: Anders dan bij warfarine, zijn er geen formele interactiestudies tussen capecitabine en andere CYP2C9-substraten uitgevoerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer capecitabine tegelijkertijd wordt toegediend met 2C9-substraten (bijvoorbeeld fenytoïne). Zie ook de interacties met coumarinederivaten-anticoagulantia hieronder en rubriek 4.4.

Coumarinederivaten-anticoagulantia: Bij patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten- anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld. Deze verschijnselen traden op binnen enkele dagen tot enkele maanden na het begin van de capecitabine behandeling en in sommige gevallen binnen één maand na het stoppen van de capecitabine behandeling.

In een klinische farmacokinetische interactiestudie nam, na een enkelvoudige dosis van 20 mg warfarine, door de behandeling met capecitabine, de AUC van S- warfarine met 57% toe met een 91% toename in de INR-waarde. Omdat het metabolisme van R- warfarine niet was beïnvloed, wijzen deze resultaten erop dat capecitabine het iso-enzym 2C9 onderdrukt maar geen invloed heeft op de iso-enzymen 1A2 en 3A4. Patiënten die capecitabine samen met coumarinederivaten-anticoagulantia gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op veranderingen in de stollingsparameters (PT of INR) en de dosis van het anticoagulans dient dienovereenkomstig te worden aangepast.

Fenytoïne: Tijdens het gecombineerd gebruik van capecitabine en fenytoïne zijn verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne gemeld die in enkele gevallen tot symptomen van fenytoïne-intoxicatie hebben geleid. Patiënten die tegelijkertijd fenytoïne en capecitabine gebruiken dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verhoogde plasmaconcentraties van fenytoïne.

Folinezuur/foliumzuur: Een combinatiestudie met capecitabine en folinezuur wees erop dat folinezuur geen belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van capecitabine en de metabolieten ervan. Folinezuur heeft echter een effect op de farmacodynamiek van capecitabine en de toxiciteit kan mogelijk versterkt worden door folinezuur: de maximaal getolereerde dosis (MTD) van alleen capecitabine bij toepassing van het intermitterend schema, is 3000 mg/m² per dag, terwijl die slechts 2000 mg/m² per dag is wanneer capecitabine in combinatie met folinezuur (tweemaal daags 30 mg oraal) werd gegeven. De verhoogde toxiciteit kan relevant zijn bij het overschakelen van 5-FU/LV naar een capecitabine regime. Dit kan ook relevant zijn met de toediening van foliumzuur voor folaatdeficiëntie als gevolg van de gelijkentis tussen folinezuur en foliumzuur.

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

Allopurinol: Interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Gelijktijdig gebruik van allopurinol en capecitabine dient vermeden te worden.

Interferon alfa: De maximaal tolereerbare dosis van capecitabine was 2000 mg/m² per dag wanneer het gecombineerd werd met interferon alfa-2a (3 miljoen IE/m² per dag); wanneer capecitabine als monotherapie werd gegeven was deze dosering 3000 mg/m² per dag.

Radiotherapie: De maximaal tolereerbare dosis van capecitabine als intermitterende monotherapie is 3000 mg/m² per dag, terwijl gecombineerd met radiotherapie bij rectaalkanker de maximaal tolereerbare dosis 2000 mg/m² per dag is, ingenomen volgens een continu doseringsschema of dagelijks van maandag tot en met vrijdag gedurende een radiotherapiekuur van 6 weken.

Oxaliplatine: Er zijn geen klinisch significante verschillen opgetreden in de blootstelling aan capecitabine of de metabolieten daarvan, in de vrije hoeveelheid platina of totale hoeveelheid platina wanneer capecitabine toegediend werd in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab.

Bevacizumab: Er was geen klinisch significant effect van bevacizumab op de farmacokinetische parameters van capecitabine of de metabolieten daarvan in de aanwezigheid van oxaliplatine.

Voedselinteractie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet aangeraden te worden zwangerschap te vermijden tijdens de therapie met capecitabine. Als vrouwen zwanger worden tijdens de therapie met capecitabine, moet duidelijk worden gewezen op de mogelijke schade voor de foetus. Een effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis capecitabine.

Gebaseerd op de genetische toxiciteitsresultaten moeten mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden een effectieve anticonceptiemethode gebruiken gedurende de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis capecitabine.

Zwangerschap

Er zijn geen studies gedaan met zwangere vrouwen die behandeld werden met capecitabine. Er moet echter aangenomen worden dat capecitabine foetale schade zou kunnen aanrichten wanneer het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Bij voortplantingstoxiciteitsstudies bij dieren veroorzaakte de toediening van capecitabine embryoletaliteit en teratogeniciteit. Deze bevindingen zijn de te verwachten effecten van fluoropyrimidinederivaten. Capecitabine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of capecitabine bij de mens overgaat in de moedermelk. Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van capecitabine op de melkproductie of de aanwezigheid daarvan in humane moedermelk te onderzoeken. Bij zogende muizen werden aanzienlijke hoeveelheden capecitabine en de metabolieten in de melk aangetroffen. Aangezien het potentiële gevaar voor het zogende kind onbekend is, moet borstvoeding worden onderbroken gedurende de behandeling met capecitabine en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over Coloxet en de invloed op de vruchtbaarheid. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen namen alleen deel aan de Coloxet-registratiestudies als zij ermee hadden ingestemd om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de studie en een redelijke tijd na afloop van de studie.

In dieronderzoeken werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Coloxet heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Coloxet kan duizeligheid, vermoeidheid en misselijkheid veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het globale veiligheidsprofiel van capecitabine is gebaseerd op gegevens van meer dan 3000 patiënten behandeld met capecitabine monotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. De veiligheidsprofielen van capecitabine monotherapie bij de gemetastaseerde borstkanker, gemetastaseerde colorectalkanker en adjuvant colonkanker populaties zijn vergelijkbaar. Zie rubriek 5.1 voor details over de voornaamste onderzoeken, inclusief opzet van de studie en belangrijkste resultaten met betrekking tot werkzaamheid.

De meest voorkomende en/of klinisch relevante, aan de behandeling gerelateerde, bijwerkingen waren gastro-intestinale aandoeningen (vooral diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis), en het "hand-foot"-syndroom (palmoplantaire erythrodysesthesie), vermoeidheid, asthenie, anorexia, cardiotoxiciteit, toegenomen nierdysfunctie bij patiënten met bestaande nierinsufficiëntie en trombose/embolieën.

Tabel met samenvattingen van bijwerkingen

Bijwerkingen die volgens de onderzoekers mogelijk, waarschijnlijk of enigszins gerelateerd zijn aan de toediening van capecitabine zijn weergegeven in tabel 4 voor capecitabine toegediend als monotherapie en in tabel 5 voor capecitabine toegediend in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. De volgende aanduidingen worden gebruikt om de bijwerkingen naar frequentie te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Capecitabinemonotherapie:

In tabel 4 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabine monotherapie gebaseerd op een gecombineerde analyse van veiligheidsgegevens uit drie belangrijke klinische studies (studies M66001, SO14695 en SO14796) waar meer dan 1900 patiënten zijn geïncludeerd. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep toegevoegd in overeenstemming met de totale incidentie volgens de gecombineerde analyse.

Tabel 4 Samenvatting van gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten behandeld met capecitabine monotherapie

Systeem/orgaan klassen	Zeer vaak Alle graden	Vaak Alle graden	Soms Ernstig en/of levensbedreigend (graad 3-4) of als medisch relevant beschouwd	Zelden/Ze zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing-fase)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	-	Virale herpes infecties, Nasofaryngitis, Lageluchtweginfecties	Sepsis, Urineweginfectie, Cellulitis, Tonsillitis, Faryngitis, Orale candidiasis, Influenza, Gastro-enteritis, Schimmelinfectie, Infectie, Abces aan tand of kies	
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	-	-	Lipoom	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	-	Neutropenie, Anemie	Febriele neutropenie, Pancytopenie, Granulocytopenie, Trombocytopenie, Leukopenie, Hemolytische anemie, Internationale Genormaliseerde Ratio (INR) verhoogd/ Protrombintijd verlengd	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	-	-	Overgevoeligheid	Angio-oedeem (zelden)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Anorexie	Dehydratie, Gewichtsafname	Diabetes, Hypokaliëmie, Eetstoornis,	

			Ondervoeding, Hypertriglyceride mie	
<i>Psychische stoornissen</i>	-	Slapeloosheid, Depressie	Verwardheid, Paniekaanvallen, Depressieve stemming, Verlaagd libido	
<i>Zenuwstelselaan doeningen</i>	-	Hoofdpijn, Lethargie, Duizeligheid, Paresthesie, Dysgeusie	Afasie, Verminderd geheugen, Ataxie, Syncope, Evenwichtsstoornis, Sensorische stoornis, Perifere neuropathie	Zeer zelden: Toxische leukoencefalopathie
<i>Oogaandoeningen</i>	-	Toename traanvocht, Conjunctivitis, Oogirritatie	Verminderde gezichtsscherpte, Diplopie	Zelden: Stenose van de traanbuis, Hoornvlies- aandoeningen, Keratitis, Keratitis punctata
<i>Evenwichts orgaan- en ooraandoeningen</i>	-	-	Vertigo, Oorpijn	
<i>Hartaandoeningen</i>	-	-	Onstabiele angina, Angina pectoris, Myocardiale ischemie/infarct, Atriumfibrilleren , Aritmie, Tachycardie, Sinus tachycardie, Palpitaties	Zelden: Ventrikel- fibrillatie, QT- verlenging, Torsade de pointes, Bradycardie, Vasospasme
<i>Bloedvataandoeningen</i>		Tromboflebitis	Diepveneuze trombose, Hypertensie, Petechie, Hypotensie, Opvliegers, Perifere koudheid	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>		Dyspnoe, Epistaxis, Hoest, Rinorroe	Pulmonaire embolie, Pneumothorax, Hemoptyse, Astma, Inspanningsdyspnoe	

<i>Maagdarmsstelsel - aandoeningen</i>	Diarree, Braken, Misselijkheid, Stomatitis, Buikpijn	Gastro-intestinale bloedingen, Obstipatie, Pijn in de bovenbuik, Dyspepsie, Flatulentie, Droge mond	Darmverstopping, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysfagie, Pijn in de onderbuik, Oesofagitis, Onaangenaam gevoel in de buik, Gastro-oesofageale refluxaandoening, Colitis, Bloed in ontlasting	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	-	Hyperbilirubinemie, Afwijkingen van leverfunctietesten	Geelzucht	Zelden: Leverfalen, Cholestatische hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Palmoplantaire erythrodys-esthesie syndroom**	Huiduitslag, Alopecia, Erytheem, Droge huid, Pruritus, Hyperpigmentatie van de huid, Maculeuze uitslag, Schilfering van de huid, Dermatitis, Pigmentatiestoornis, Nagelaandoening	Blaren, Huidzweren, Huiduitslag, Urticaria, Fotosensitiviteitsreactie, Palmair erytheem, Gezwollen gezicht, Purpura, "Radiation recall"-syndroom	Zelden: Cutane lupus erythematosus, Zeer zelden: Ernstige huidreacties waaronder stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)
<i>Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen</i>		Pijn in de ledematen, Rugpijn, Artralgie	Gezwollen gewrichten, Pijn in de botten, Aangezichtspijn, Spierstijfheid, Spierzwakte	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			Hydronefrose, Urine incontinentie, Hematurie, Nocturie, Verhoogde creatininebloedspegel	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			Vaginale bloedingen	
<i>Algemene aandoeningen en</i>	Vermoeidheid, Asthenie	Pyrexie, Perifeer oedeem,	Oedeem, Rillingen,	

toedieningsplaats- stoornissen		Malaise, Pijn op de borst	Influenza-achtige ziekteverschijnselen, Koortsrillingen, Verhoogde lichaamstemperatuur	
--------------------------------	--	---------------------------	--	--

**Op basis van de post-marketing ervaring, kan aanhoudende of ernstige palmoplantaire erythrodysesthesie syndroom uiteindelijk leiden tot verlies van de vingerafdrukken (zie rubriek 4.4)

Capecitabine in combinatietherapie:

In tabel 5 staan bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes bij meerdere indicaties. Deze zijn gebaseerd op veiligheidsgegevens van meer dan 3000 patiënten. Bijwerkingen zijn aan de van toepassing zijnde frequentiegroep (Zeer vaak of Vaak) toegevoegd in overeenstemming met de hoogste incidentie die in een van de belangrijkste klinische studies werd gezien en zijn alleen toegevoegd als ze gezien werden **naast** de bijwerkingen die gezien werden bij capecitabine monotherapie of die met een **hogere frequentie** voorkwamen in vergelijking tot capecitabine monotherapie (zie tabel 4). Bijwerkingen die "Soms" gemeld zijn voor capecitabine in combinatietherapie zijn vergelijkbaar met bijwerkingen die gemeld zijn bij capecitabine monotherapie of die gemeld zijn bij monotherapie met het combinatiegeneesmiddel (in literatuur en/of respectievelijke samenvatting van productkenmerken).

Sommige van de bijwerkingen zijn reacties die vaak gezien worden met het combinatiegeneesmiddel (bijv. perifere sensorische neuropathie met docetaxel of oxaliplatin, hypertensie met bevacizumab); desalniettemin kan een exacerbatie door capecitabine behandeling niet worden uitgesloten.

Tabel 5 Samenvatting van de gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn bij patiënten die behandeld zijn met capecitabine in combinatietherapie **naast** de bijwerkingen die gemeld zijn bij capecitabine monotherapie of die in vergelijking met een **hogere frequentie** voorkwamen

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak Alle graden	Vaak Alle graden	Zelden/Zeer zelden (Vastgesteld tijdens de postmarketing fase)
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	Herpes zoster, Urineweginfectie, Orale candidiasis, Bovensteluchtweginfecties, Rinitis, Influenza, +Infecties, Orale herpes	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	+Neutropenie, +Leukopenie, +Anemie, +Neutropenische koorts, Trombocytopenie	Beenmerg depressie, +Febriele neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen	-	Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hypokaliëmie, Hyponatriëmie, Hypomagnesiëmie,	

		Hypocalciëmie, Hyperglykemie	
Psychische stoornissen	-	Slaapstoornis, Angst	
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie, Dysesthesie, Perifere neuropathie, Perifere sensorische neuropathie, Dysgeusie, Hoofdpijn	Neurotoxiciteit, Tremor, Neuralgie, Overgevoeligheidsreactie Hypo-esthesie	
Oogaandoeningen	Toename traanvocht	Visuele stoornissen, Droge ogen, Oogpijn, Verminderd zicht, Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	-	Tinnitus, Hypoacusis	
Hartaandoeningen	-	Atriumfibrilleren, Cardiale ischemie/infarct	
Bloedvataandoeningen	Oedeem in de onderste ledematen, Hypertensie, +Emboliën en trombose	Opvliegers, Hypotensie, Hypertensieve crisis, Opvliegers, Flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelpijn, Farynx dysesthesie	Hikken, Faryngolaryngeale pijn, Dysfonie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Obstipatie, Dyspepsie	Hoge gastro-intestinale bloedingen, Mondzweren, Gastritis, Abdominale distensie, Gastro-oesofageale refluxaandoening, Orale pijn, Slikstoornissen, Rectale bloedingen, Pijn in de onderbuik, Orale dysesthesie, Orale paresthesie, Orale hypotasthesie, Buikkoliken	
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, Nagelaandoeningen	Hyperhidrose, Erythematuze uitslag, Urticaria, Nachtelijk zweten	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, Artralgie, Pijn in de extremiteiten	Pijn in de kaak, Spierspasmen, Kaakkramp, Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie, Proteïnurie, Afname van creatinine klaring door de nieren, Dysurie	Zelden: Acut nierfalen secundair aan dehydratie
Algemene aandoeningen en	Pyrexie, Zwakte, +Lethargie, Temperatuur intolerantie	Slijmvliesontsteking, Pijn in de ledematen, Rillingen, Pijn op de	

toedieningsplaatsstoornissen		borst, Influenza-achtige ziekteverschijnselen, +Koorts, Infusiegerelateerde reactie, Reactie op de injectieplaats, Pijn op de infusieplaats, Pijn op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Kneuzingen	

+ Voor iedere term was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen van alle graden. Voor termen aangeduid met een + was de frequentiebepaling gebaseerd op bijwerkingen met graad 3-4. Bijwerkingen zijn vermeld volgens de hoogste incidentie gezien in een van de belangrijkste combinatiestudies.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

"Hand-foot"-syndroom (zie rubriek 4.4):

Bij een capecitabine dosering van 1250 mg/m² tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken werd een frequentie van 53% tot 60% HFS van alle graden waargenomen bij studies met een capecitabine monotherapie (deze studies omvatten adjuvante therapie bij colonkanker, behandeling van gemetastaseerde colorectalkanker en behandeling van borstkanker) en een frequentie van 63% werd waargenomen bij de capecitabine/docetaxel arm voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Bij een capecitabine dosering van 1000 mg/m² tweemaal daags op dag 1 t/m dag 14 elke 3 weken, werd een frequentie van 22% tot 30% HFS van alle graden gezien bij capecitabine combinatietherapie.

Een meta-analyse van 14 klinische studies met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine monotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in meerdere indicaties (colon-, colorectaal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat HFS (alle graden) plaats vond in 2066 patiënten (43%) na een mediane tijd van 239 [95%-BI 201-288] dagen na start van de behandeling met capecitabine. In alle studies samen, werden de volgende co-variabelen statistisch significant in verband gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS: toenemende capecitabine startdosering (gram), afnemende cumulatieve capecitabine dosering (0,1*kg), toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken, toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar), vrouwelijke geslacht en een goede ECOG Performance Status bij aanvang (0 versus ≥1).

Diarree (zie rubriek 4.4):

Capecitabine kan diarree veroorzaken. Dit is ongeveer bij 50% van de patiënten gezien.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen, de volgende co-variabelen statistisch significant in verband werden gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van diarree: toenemende capecitabine startdosering (gram), toenemende duur van de studiebehandeling (weken), toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) en vrouwelijk geslacht. De volgende co-variabelen werden statistisch significant in verband gebracht met een verlaagd risico op het krijgen van diarree: toenemende cumulatieve capecitabine dosering (0,1*kg) en toenemende relatieve dosisintensiteit in de eerste zes weken.

Cardiotoxiciteit (zie rubriek 4.4):

Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, zijn de volgende bijwerkingen met een incidentie van minder dan 0,1% geassocieerd met het gebruik van capecitabine als monotherapie, gebaseerd op een gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies waarbij 949 patiënten waren geïncludeerd (2 fase III en 5 fase II klinische studies bij

gemetastaseerde colorectaal-kanker en gemetastaseerde borstkanker): cardiomyopathie, hartfalen, plotseling overlijden en ventriculaire extrasystolen.

Encefalopathie:

Naast de bijwerkingen die in tabel 4 en 5 zijn beschreven, en op basis van de bovengenoemde gecombineerde analyse van klinische veiligheidsgegevens van 7 klinische studies, werd encefalopathie ook geassocieerd met het gebruik van capecitabine monotherapie met een incidentie van minder dan 0,1%.

Blootstelling aan gemalen en gesneden capecitabine-tabletten:

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in het geval van blootstelling aan gemalen of gesneden capecitabine-tabletten: oogirritatie, gezwollen oog, huiduitslag, hoofdpijn, paresthesie, diarree, misselijkheid, maagirritatie en braken.

Speciale populaties

Ouderen (zie rubriek 4.2):

Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten van ≥ 60 jaar behandeld met capecitabine monotherapie en een analyse van patiënten behandeld met capecitabine in combinatie met docetaxel laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen en aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen in vergelijking met patiënten van < 60 jaar. Bij de combinatietherapie met capecitabine en docetaxel waren ook meer patiënten van ≥ 60 jaar die de therapie vroegtijdig staakten door bijwerkingen vergeleken met patiënten van < 60 jaar.

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen een toenemende leeftijd (met periodieken van 10 jaar) statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Geslacht:

De resultaten van een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine, toonde aan dat in alle studies samen het vrouwelijk geslacht statistisch significant in verband werd gebracht met een verhoogd risico op het krijgen van HFS en diarree en met een verlaagd risico op het krijgen van neutropenie.

Patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2):

Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten behandeld met capecitabine monotherapie (colorectaal-kanker) met een nierfunctiestoornis bij aanvang laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (36% bij patiënten zonder nierfunctiestoornis $n=268$, versus 41% bij milde $n=257$ en 54% bij matige $n=59$, respectievelijk) (zie rubriek 5.2). Patiënten met een matige nierinsufficiëntie laten een toename van dosisreductie zien (44%) versus 33% en 32% bij patiënten met geen of milde nierinsufficiëntie en laten een toename van vroegtijdig staken van de behandeling zien (21% staakte tijdens de eerste 2 cycli) versus 5% en 8% bij patiënten met geen of milde nierinsufficiëntie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, anti-metaboliëten, pyrimidine-analogen, ATC-code: L01BC06

Werkingsmechanisme

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

In humane kanker xenotransplantaatmodellen is een synergistisch effect aangetoond van capecitabine in combinatie met docetaxel wat gerelateerd kan zijn aan de opregulatie van thymidine fosforylase door docetaxel.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Colon- en colorectalkanker:

Monotherapie met capecitabine bij adjuvante colonkanker

Gegevens afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine als adjuvant behandeling bij patiënten met colonkanker (XACT Studie, M66001). Bij deze studie werden 1987 patiënten gerandomiseerd behandeld met capecitabine (tweemaal daags 1250 mg/m² gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week, gegeven in drieweekse cycli gedurende 24 achtereenvolgende weken) of met 5-FU en leucovorine (Mayo schema: 20 mg/m² intraveneus leucovorine gevolgd door 425 mg/m² intraveneuze bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen gedurende 24 achtereenvolgende weken). De ziektevrije overleving voor capecitabine was op zijn minst equivalent aan die voor intraveneus 5-FU/LV binnen de protocolpopulatie (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,80-1,06). Bij de gehele gerandomiseerde populatie vertoonden testen op het verschil in ziektevrije en de algehele overleving voor capecitabine vs. 5-FU/LV hazard ratio's van respectievelijk 0,88 (95%-BI 0,77-1,01; p=0,068) en 0,86 (95%-BI 0,74-1,01; p=0,060). De mediane follow-up op het moment van analyse was 6,9 jaar. In een vooraf vastgestelde multivariate Cox-analyse werd superioriteit van capecitabine aangetoond in vergelijking met 5-FU/LV-bolus. De volgende factoren werden voorafgaand aan inclusie gespecificeerd in het statistisch analyse plan: leeftijd, tijd tussen de operatie en randomisatie, geslacht, baseline CEA-spiegels, aantal lymfeklieren en het land. In de geheel gerandomiseerde populatie werd aangetoond dat capecitabine voor ziektevrije overleving

superieur is ten opzichte van 5FU/LV (hazard ratio 0,849; 95%-BI 0,739-0,976; p=0,0212), evenals voor totale overleving (hazard ratio 0,828; 95%-BI 0,705-0,971; p=0,0203).

Combinatietherapie bij adjuvante colonkanker

Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3 klinische studie bij patiënten met stadium III (Dukes' C) colonkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine (XELOX) voor de adjuvante behandeling van patiënten met colonkanker (NO16968 studie). In deze studie werden 944 patiënten gerandomiseerd naar 3-weekse cycli gedurende 24 weken met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken, gevolgd door een rustperiode van 1 week) in combinatie met oxaliplatine (130 mg/m² intraveneuze infusie gedurende 2 uur op dag 1, iedere 3 weken); 942 patiënten werden gerandomiseerd naar bolus 5-FU en leucovorin. In de primaire analyse voor DFS in de ITT-populatie, wees XELOX uit dat het significant superieur was aan 5-FU/LV (HR=0,80, 95% BI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Het 3-jaarse DFS-percentage was 71% voor XELOX versus 67% voor 5-FU/LV. De analyse voor het secundaire eindpunt van RFS bevestigt deze resultaten met een HR van 0,78 (95% BI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) voor XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX liet een trend zien naar superieure OS met een HR van 0,87 (95% BI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) wat zich vertaalt in een 13% vermindering in risico op overlijden. Het 5-jaarse OS-percentage was 78% voor XELOX versus 74% voor 5-FU/LV. De werkzaamheidsdata zijn gebaseerd op een mediane observatietijd van 59 maanden voor OS en 57 maanden voor DFS. Het percentage patiënten dat zich terugtrok als gevolg van bijwerkingen was hoger in de XELOX-combinatietherapiearm (21%) vergeleken met die van de 5-FU/LV-monotherapiearm (9%) in de ITT-populatie.

Monotherapie met capecitabine bij gemetastaseerde colorectalkanker

Gegevens, afkomstig uit twee identiek opgezette multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studies (SO14695, SO14796), ondersteunen het gebruik van capecitabine voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd colorectalkanker. Bij deze studies werden 603 patiënten gerandomiseerd behandeld met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een rustperiode van 1 week en gegeven in drieweekse cycli). 604 patiënten werden gerandomiseerd behandeld met 5-FU en leucovorine (Mayo-schema: 20 mg/m² intraveneus leucovorine gevolgd door 425 mg/m² intraveneuze bolus 5-FU op dag 1 tot 5, elke 28 dagen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 25,7% (capecitabine) versus 16,7% (Mayo-schema); p < 0,0002. De mediane tijd tot progressie was 140 dagen (capecitabine) versus 144 dagen (Mayo-schema). De mediane overleving was 392 dagen (capecitabine) versus 391 dagen (Mayo-schema). Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot monotherapie met capecitabine in colorectalkanker in vergelijking met eerstelijnscombinatieschema's.

Combinatietherapie bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectalkanker

Gegevens uit een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinisch onderzoek (NO16966) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine of in combinatie met oxaliplatine en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde colorectalkanker. Het onderzoek bestond uit twee delen: een initieel deel met 2 armen waarin 634 patiënten gerandomiseerd werden naar twee verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX of FOLFOX-4, en een vervolg 2x2 factoriaal deel waarin 1401 patiënten gerandomiseerd waren naar vier verschillende behandelgroepen, inclusief XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, en FOLFOX-4 plus bevacizumab. Zie tabel 6 voor behandelingsregimes.

Tabel 6 Behandelingsregimes in studie NO16966 (mCRC)

	Behandeling	Startdosering	Schema
FOLFOX-4 of FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatine	85 mg/m ² intraveneus 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 2 weken

	Leucovorine	200 mg/m ² intraveneus 2 uur	Leucovorine op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² intraveneuze bolus, gevolgd door 600 mg/m ² intraveneus 22 uur	5-fluorouracil intraveneuze bolus/infusie, elk op dag 1 en 2, iedere 2 weken
	Placebo of Bevacizumab	5 mg/kg intraveneus 30-90 minuten	Dag 1, voorafgaand aan FOLFOX-4, iedere 2 weken
XELOX of XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatine	130 mg/m ² intraveneus 2 uur	Oxaliplatine op dag 1, iedere 3 weken
	Capecitabine	1000 mg/m ² tweemaal daags oraal	Capecitabine oraal tweemaal daags gedurende 2 weken (gevolgd door 1 week zonder behandeling)
	Placebo of Bevacizumab	7,5 mg/kg intraveneus 30- 90 minuten	Dag 1, voorafgaand aan XELOX, iedere 3 weken
5-Fluorouracil: intraveneuze bolus injectie onmiddellijk na leucovorine			

Er is non-inferioriteit voor de XELOX-bevattende armen in vergelijking met de FOLFOX-4-bevattende armen aangetoond in termen van progressievrije overleving in de geschikte patiënten populatie (zie tabel 7). De resultaten geven aan dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 7). Een vergelijking van XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab was een vooraf gespecificeerde exploratieve analyse. In deze vergelijking van behandelingssubgroepen was XELOX plus bevacizumab vergelijkbaar met FOLFOX-4 plus bevacizumab in termen van progressievrije overleving (hazard ratio 1,01; 97,5%-BI 0,84-1,22). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyse in de 'intent-to-treat'-populatie was 1,5 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele 1 jaar follow-up zijn ook beschreven in tabel 7. Echter, de "on-treatment" PFS analyse bevestigde niet de algemene PFS en OS analyse: de hazard ratio voor XELOX versus FOLFOX was 1,24 met 97, 5%-BI 1,07-1,44. Hoewel de gevoeligheidsanalyses aantonen dat het verschil in regime schema's en het moment van de tumorbeoordeling invloed hebben op de "on-treatment" PFS-analyse, is een volledige verklaring voor dit resultaat nog niet gevonden.

Tabel 7 Voornaamste werkzaamheidresultaten voor de non-inferioriteitsanalyse van studie NO16966

PRIMAIRE ANALYSE			
	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)	
Populatie	Mediane tijd tot voorval (Dagen)		HR (97,5% BI)
Parameter: Progressievrije overleving			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)

ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Totale overleving			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ADDITIONELE 1 JAAR OVERLEVING			
Populatie	Mediane tijd tot voorval (Dagen)		HR (97,5% BI)
Parameter: Progressievrije Overleving			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Totale overleving			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=geschikte patiëntenpopulatie; **ITT='intent-to-treat'-populatie

In een gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie (CAIRO) werd het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 1000 mg/m² gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectalkanker onderzocht. 820 Patiënten werden gerandomiseerd om een sequentiële behandeling (n=410) of combinatiebehandeling (n=410) te ontvangen. Sequentiële behandeling bestaat uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen), tweedelijns irinotecan (350 mg/m² op dag 1) en derdelijns combinatie van capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Combinatiebehandeling bestond uit eerstelijnsbehandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) gecombineerd met irinotecan (250 mg/m² op dag 1) (XELIRI) en tweedelijns capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende 14 dagen) met oxaliplatine (130 mg/m² op dag 1). Alle behandelingscycli werden met intervallen van 3 weken toegediend. In de eerstelijnsbehandeling was de mediane overleving in de 'intent-to-treat'-populatie 5,8 maanden (95%-BI 5,1-6,2 maanden) voor capecitabine monotherapie en 7,8 maanden (95%-BI 7,0-8,3 maanden; p=0,0002) voor XELIRI. Dit was echter geassocieerd met een verhoogde incidentie van gastro-intestinale toxiciteit en neutropenie gedurende de eerstelijnsbehandeling met XELIRI (26% en 11% voor XELIRI en eerstelijns capecitabine, respectievelijk).

XELIRI is vergeleken met 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) in drie gerandomiseerde studies bij patiënten met gemetastaseerd colorectalkanker. De XELIRI-behandelingsregimes bestonden uit capecitabine 1000 mg/m² tweemaal daags op dagen 1 tot 14 in een drieweekse cyclus gecombineerd met irinotecan 250 mg/m² op dag 1. In de grootste studie (BICC-C) werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open label FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) of XELIRI (n=141) en vervolgens gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane PFS was 7,6 maanden voor FOLFIRI, 5,9 maanden voor mIFL (p=0,004 voor de vergelijking met FOLFIRI) en 5,8 maanden voor XELIRI (p=0,015). De mediane OS was 23,1 maanden voor FOLFIRI, 17,6 maanden voor mIFL (p=0,09) en 18,9 maanden voor XELIRI (p=0,27). Patiënten behandeld met XELIRI ervaarden bovenmatige gastro-intestinale toxiciteit vergeleken met FOLFIRI (diarree respectievelijk 48% en 14% voor XELIRI en FOLFIRI).

In de EORTC studie werden patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met open-label FOLFIRI (n=41) of XELIRI (n=44), gevolgd door een verdere randomisatie naar een

dubbelblinde behandeling met celecoxib of placebo. De mediane PFS- en OS-tijden waren korter voor XELIRI vergeleken met FOLFIRI (PFS 5,9 versus 9,6 maanden en OS 14,8 versus 19,9 maanden). Daarnaast werden overmatige percentages van diarree gerapporteerd bij patiënten die XELIRI ontvingen (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

In de studie gepubliceerd door Skof et al, werden patiënten gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI of XELIRI. Het algemene responspercentage was 49% in de XELIRI-arm en 48% in de FOLFIRI-arm ($p=0,76$). Aan het einde van de behandeling had 37% van de patiënten in de XELIRI-arm en 26% in de FOLFIRI-arm geen aantoonbare ziekte meer ($p=0,56$). Toxiciteit was vergelijkbaar tussen de behandelingen, afgezien van neutropenie, wat vaker gerapporteerd werd in patiënten die met FOLFIRI behandeld werden.

Montagnani et al gebruikte de resultaten van de bovenstaande 3 studies om een totale analyse te leveren van gerandomiseerde studies die FOLFIRI- en XELIRI-behandelingsregimes vergeleken voor de behandeling van mCRC. Een significante vermindering van het risico op progressie werd geassocieerd met FOLFIRI (HR, 0,76; 95% BI: 0,62-0,95; $p<0,01$), gedeeltelijk toe te schrijven aan de slechte verdraagbaarheid van de gebruikte XELIRI-behandelingsregimes.

Gegevens uit een gerandomiseerde klinische studie (Souglakos et al, 2012) die behandeling met FOLFIRI+bevacizumab vergeleek met behandeling met XELIRI+bevacizumab, toonde geen significante verschillen in PFS of OS tussen de behandelingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met FOLFIRI+bevacizumab (arm A, $n=167$) of XELIRI + bevacizumab (arm B, $n=166$). Voor arm B, XELIRI-behandeling, werd 1000 mg/m² capecitabine tweemaal daags gebruikt gedurende 14 dagen + irinotecan 250 mg/m² op dag 1. De mediane PFS was 10,0 en 8,9 maanden; $p=0,64$, OS was 25,7 en 27,5 maanden; $p=0,55$ en het responspercentage was 45,5% en 39,8%; $p=0,32$ voor respectievelijk FOLFIRI+bevacizumab en XELIRI+bevacizumab. Patiënten die werden behandeld met XELIRI+bevacizumab meldden significant vaker diarree, febrile neutropenie en palmoplantaire erythrodysesthesie dan patiënten die met FOLFIRI+bevacizumab werden behandeld, met een significante toename in uitstel van behandeling, dosisverlaging en behandelingsbeëindiging.

Data uit een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie (AIO KRK 0604) ondersteunen het gebruik van capecitabine met een aanvangsdosis van 800 mg/m² gedurende 2 weken iedere 3 weken in combinatie met irinotecan en bevacizumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectalkanker. Honderdtwintig patiënten werden gerandomiseerd naar een gewijzigde XELIRI-behandeling met capecitabine (800 mg/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), irinotecan (200 mg/m² als een 30 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). Een totaal van 127 patiënten werd gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gedurende twee weken gevolgd door een 7-daagse rustperiode), oxaliplatine (130 mg/m² als een twee uur durende infusie op dag 1 iedere 3 weken) en bevacizumab (7,5 mg/kg als een 30 tot 90 minuten durende infusie op dag 1 iedere 3 weken). De response op de behandeling na een gemiddelde follow-up van de studiepopulatie van 26,2 maanden is hieronder weergegeven.

Tabel 8 Voornaamste werkzaamheidresultaten voor AIO KRK studie

	<i>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</i>	<i>Gewijzigde XELIRI + bevacizumab (ITT: N=120)</i>	<i>Hazard ratio 95% BI p-waarde</i>
<i>Progressievrije overleving na 6 maanden</i>			
<i>ITT</i>	<i>76%</i>	<i>84%</i>	<i>-</i>
<i>95%-BI</i>	<i>69 – 84%</i>	<i>77 – 90%</i>	
<i>Mediane progressievrije overleving</i>			

ITT 95%-BI	10,4 maanden 9,0 – 12,0	12,1 maanden 10,8 – 13,2	0,93 0,82 – 1,07 p=0,30
Mediane totale overleving			
ITT 95%-BI	24,2 maanden 19,3 – 30,7 maanden	25,5 maanden 21,0 – 31,0	0,90 0,68 – 1,19 p=0,45

Combinatietherapie bij tweedelijsbehandeling van gemetastaseerde colorectalkanker

Gegevens van een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III klinische onderzoek (NO16967) ondersteunen het gebruik van capecitabine in combinatie met oxaliplatine voor de tweedelijsbehandeling van gemetastaseerde colorectalkanker. In dit onderzoek zijn 627 patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom die eerder behandeld zijn met irinotecan in combinatie met een fluoropyrimidine regime als eerstelijns therapie gerandomiseerd op behandeling met XELOX of FOLFOX-4. Zie tabel 6 voor het doseringsschema van XELOX en FOLFOX-4 (zonder toevoeging van placebo of bevacizumab). Het werd aangetoond dat XELOX (251 patiënten) non-inferieur was aan FOLFOX-4 (252 patiënten) in termen van progressievrije overleving in de per-protocol populatie en de ‘intent-to-treat’-populatie (zie tabel 9). De resultaten wijzen er op dat XELOX equivalent is aan FOLFOX-4 in termen van totale overleving (zie tabel 9). De mediane follow-up ten tijde van de primaire analyses in de ‘intent-to-treat’-populatie was 2,1 jaar; gegevens van analyses volgend op een additionele follow-up van 6 maanden zijn ook beschreven in tabel 9.

Tabel 9 Voornaamste werkzaamheidresultaten voor de non-inferioriteitsanalyse van studie NO16967

PRIMAIRE ANALYSE			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populatie	Mediane tijd tot voorval (Dagen)		HR (95% BI)
Parameter: Progressievrije overleving			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ADDITIONELE 6 MAANDEN FOLLOW UP			
Populatie	Mediane tijd tot voorval (Dagen)		HR (95% BI)
Parameter: Progressievrije overleving			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Totale overleving			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per-protocol populatie; **ITT= ‘intent-to-treat’-populatie

Gevorderde maagkanker:

Gegevens, afkomstig van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen de toepassing van capecitabine als eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (ML17032). In deze studie werden 160 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met capecitabine (1000 mg/m² tweemaal daags gevolgd door een rustperiode van 7 dagen) en cisplatine (80 mg/m² als een infuus over 2 uur, elke drie weken). Er werden in totaal 156 patiënten gerandomiseerd aan behandeling met 5-FU (800 mg/m² per dag, als een continue infuus op dag 1 tot 5, iedere 3 weken) en cisplatine (80 mg/m² als een infuus over 2 uur, op dag 1, elke drie weken). Capecitabine in combinatie met cisplatine was niet minder dan 5-FU in combinatie met cisplatine in termen van progressievrije overleving in de per-protocol analyse (hazard ratio 0,81; 95%- BI 0,63-1,04). De mediane progressievrije overleving was 5,6 maanden (capecitabine + cisplatine) versus 5,0 maanden (5-FU + cisplatine). De hazard ratio voor overlevingsduur (overall survival) was gelijk aan de hazard ratio voor progressievrije overleving (hazard ratio 0,85; 95%-BI 0,64-1,13). De mediane overlevingsduur was 10,5 maanden (capecitabine + cisplatine) versus 9,3 maanden (5-FU + cisplatine).

Gegevens afkomstig van een gerandomiseerd multicenter fase III-onderzoek waarbij capecitabine tot 5-FU en oxaliplatine tot cisplatine vergeleken worden bij patiënten met gevorderde maagkanker ondersteunen het gebruik van capecitabine voor eerstelijnsbehandeling van gevorderde maagkanker (REAL-2). In dit onderzoek zijn 1002 patiënten gerandomiseerd in een 2x2 factorial design in een van de volgende 4 armen:

- ECF: epirubicine (50 mg/m² als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m² toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken) en 5-FU (200 mg/m² dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- ECX: epirubicine (50 mg/m² als bolus op dag 1 iedere 3 weken), cisplatine (60 mg/m² toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m² tweemaal daags aaneensluitend gegeven).
- EOF: epirubicine (50 mg/m² als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m² toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en 5-FU (200 mg/m² dagelijks toegediend door middel van continue infusie via een centrale lijn).
- EOX: epirubicine (50 mg/m² als bolus op dag 1 iedere 3 weken), oxaliplatine (130 mg/m² toegediend door middel van infusie gedurende 2 uur op dag 1 iedere 3 weken), en capecitabine (625 mg/m² tweemaal daags aaneensluitend gegeven).

De primaire werkzaamheidsanalyse in de per protocol populatie toonden gelijkwaardigheid aan in de totale overleving voor capecitabine- vs 5-FU-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,86; 95%-BI 0,8-0,99) en voor oxaliplatine- vs cisplatine-gebaseerde kuren (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,80-1,1). De mediane totale overleving was 10,9 maanden in en op capecitabine gebaseerd regime en 9,6 maanden in een op 5-FU gebaseerd regime. De mediane overleving was 10,0 maanden in een op cisplatine gebaseerd regime en 10,4 maanden in een op oxaliplatine gebaseerd regime.

Capecitabine is ook gebruikt in combinatie met oxaliplatine voor de behandeling van gevorderde maagkanker. Onderzoeken met capecitabine monotherapie duiden er op dat capecitabine activiteit heeft bij gevorderde maagkanker.

Colon-, colorectaal- en gevorderde maagkanker: meta-analyse

Een meta-analyse van 6 klinische studies (studies SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) ondersteunen het om 5-FU te vervangen door capecitabine in mono- en combinatietherapie bij gastro-intestinale kanker. De gepoolde analyses omvatten 3097 patiënten behandeld met capecitabine bevattende regimes en 3074 patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De mediane totale overlevingstijd was 703 dagen (95%-BI 671-745) bij patiënten behandeld met capecitabine bevattende regimes en 683 dagen (95%-BI 646-715) bij patiënten behandeld met 5-FU bevattende regimes. De hazard ratio voor totale overleving was 0,94 (95%-BI 0,89-1,00,

p=0,0489) er op wijzend dat capecitabine bevattende regimes niet-inferieur zijn aan 5-FU bevattende regimes.

Borstkanker:

Combinatietherapie met capecitabine en docetaxel bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker

Gegevens, afkomstig van één multicenter gerandomiseerde gecontroleerde fase III klinische studie, ondersteunen de toepassing van capecitabine in combinatie met docetaxel bij de behandeling van patiënten met lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde borstkanker na falen van cytotoxische chemotherapie, waaronder een anthracyclinederivaat. In deze studie werden 255 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week) en met docetaxel (75 mg/m² als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). Er werden 256 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met alleen docetaxel (100 mg/m² als een intraveneus infuus over 1 uur, elke drie weken). De overleving was beter in de capecitabine + docetaxel-combinatiearm (p=0,0126). De mediane overleving was 442 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 352 dagen (docetaxel alleen). Over het geheel genomen was de objectieve respons bij de gehele gerandomiseerde populatie (beoordeling door de onderzoeker) 41,6% (capecitabine + docetaxel) versus 29,7% (alleen docetaxel); p=0,0058. Tijd tot progressie was beter in de capecitabine + docetaxel-combinatiearm (p < 0,0001). De mediane tijd tot progressie was 186 dagen (capecitabine + docetaxel) versus 128 dagen (alleen docetaxel).

Monotherapie met capecitabine na falen van taxanen, anthracycline-bevattende chemotherapie en bij wie een verdere anthracycline-therapie niet is aangewezen

Gegevens, afkomstig uit twee multicenter fase II klinische studies, ondersteunen de toepassing van monotherapie met capecitabine bij patiënten na falen van taxanen en een anthracyclinederivaat bevattende chemotherapie of bij wie verdere therapie met een anthracyclinederivaat niet is aangewezen. In deze studies werden totaal 236 patiënten behandeld met capecitabine (1250 mg/m² tweemaal daags gedurende 2 weken gevolgd door een rustperiode van 1 week). Over het geheel genomen was de objectieve respons (beoordeling door de onderzoeker) 20% (eerste studie) en 25% (tweede studie). De mediane tijd tot progressie was 93 en 98 dagen. De mediane overleving was 384 en 373 dagen.

Alle indicaties:

Een meta-analyse van 14 klinische studies, met gegevens van meer dan 4700 patiënten die behandeld werden met capecitabine monotherapie of capecitabine in combinatie met verschillende chemotherapeutische regimes in diverse indicaties (colon-, colorectal-, maag- en borstkanker) toonde aan dat patiënten die behandeld werden met capecitabine en die "hand-foot"-syndroom (HFS) kregen, een langere totale overleving hadden in vergelijking met patiënten die geen HFS kregen: mediane totale overleving 1100 dagen (95%-BI 1007; 1200) versus 691 dagen (95%-BI 638; 754) met een relatieve kans (hazard ratio) van 0,61 (95%-BI 0,56-0,66).

Pediatrische patiënten:

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met capecitabine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met adenocarcinoom van colon en rectum, maag-adenocarcinoom en borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van capecitabine is bestudeerd over een dosisbereik van 502-3514 mg/m²/dag. De op dag 1 en 14 gemeten parameters van capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) en 5'-deoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR) waren gelijk.

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

Absorptie

Na orale toediening wordt capecitabine snel en grotendeels geabsorbeerd, gevolgd door een extensieve omzetting tot de metabolieten, 5'-DFCR en 5'-DFUR. Toediening met voedsel vermindert de snelheid en de mate van capecitabine absorptie, maar heeft slechts een gering effect op de AUC van 5'-DFUR en op de AUC van de resulterende metaboliet 5-FU. Bij de dosis van 1250 mg/m² op dag 14 samen met voedsel waren de piekplasmaconcentraties (C_{max} in microgram/ml) voor capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL respectievelijk 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 en 5,46. De tijd om de piekplasmaconcentraties te bereiken (T_{max} in uren) was 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 en 3,34. De AUC_{0-∞} -waarden in microgram•uur/ml waren 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 en 36,3.

Distributie

In vitro humane plasmastudies hebben bewezen dat capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR en 5-FU, respectievelijk 54%, 10%, 62% en 10% eiwitgebonden zijn, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

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

5-FU wordt door het enzym dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) verder afgebroken tot het minder toxische dihydro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihydropyrimidinase splitst de pyrimidine ring om 5-fluoro-ureidopropionzuur (FUPA) te verkrijgen. Uiteindelijk, splitst beta-ureido-propionase FUPA tot alfa-fluoro-beta-alanine (FBAL) dat in de urine wordt uitgescheiden. De activiteit van dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD) is de snelheidsbeperkende factor. DPD-deficiëntie kan leiden tot toegenomen toxiciteit van capecitabine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2} in uren) van capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU en FBAL waren respectievelijk 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 en 3,23. Capecitabine en de metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden; 95,5% van de toegediende dosis capecitabine wordt teruggevonden in de urine. De uitscheiding via de feces is minimaal (2,6%). De voornaamste metaboliet in de urine is FBAL, dat 57% van de toegediende dosis vertegenwoordigt. Ongeveer 3% van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Combinatietherapie

Fase I-studies, waarbij het effect van capecitabine op de farmacokinetiek van of docetaxel of paclitaxel en vice versa werd onderzocht, toonden geen effect aan van capecitabine op de

farmacokinetiek van docetaxel of paclitaxel ($C_{\max}$ en AUC) en geen effect van docetaxel of paclitaxel op de farmacokinetiek van 5'-DFUR.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Een populatie-farmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd na capecitabine behandeling van 505 patiënten met colorectalkanker met doses van 1250 mg/m² tweemaal daags. Geslacht, aanwezigheid dan wel afwezigheid van levermetastasen bij het begin van de behandeling, Karnofsky-index, totaal bilirubine, serumalbumine, ASAT en ALAT hadden geen statistisch significant effect op de farmacokinetiek van 5'-DFUR, 5-FU en FBAL.

Patiënten met leverinsufficiëntie ten gevolge van levermetastasen: volgens een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie ten gevolge van levermetastasen, kan, vergeleken met patiënten zonder leverinsufficiëntie, de biologische beschikbaarheid en de blootstelling aan 5-FU toenemen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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

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

Etnische factoren: Na 14 dagen, 825 mg/m² capecitabine tweemaal daags, oraal toegediend was bij de Japanse patiënten (n=8), de $C_{\max}$ voor capecitabine ongeveer 36% en de AUC 24% lager dan bij de blanke patiënten (n=22). Ook voor FBAL was, bij de Japanse patiënten, de $C_{\max}$ ongeveer 25% en de AUC 34% lager dan bij de blanke patiënten. De klinische relevantie van deze verschillen is onbekend. Er waren geen significante verschillen bij de blootstelling aan andere metabolieten (5'-DFCR, 5'-DFUR, en 5-FU).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met herhaalde doses veroorzaakte dagelijkse orale toediening van capecitabine aan cynomolgus apen en aan muizen toxische effecten op de gastro-intestinale, lymfoïde en hemopoëtische systemen, typerend voor fluoropyrimidines. Deze toxiciteiten waren reversibel. Huidtoxiciteit, gekenmerkt door degeneratieve/regressieve veranderingen, werd bij capecitabine waargenomen. Er waren geen hepatische en CZS-toxiciteiten. Cardiovasculaire toxiciteit (b.v. PR- en QT- intervalverlenging) was detecteerbaar bij cynomolgus apen na intraveneuze toediening (100 mg/kg) maar niet na herhaalde orale dosering (1379 mg/m² per dag).

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

Tijdens standaard fertiliteitonderzoeken werd verminderde fertiliteit waargenomen bij vrouwelijke muizen die capecitabine toegediend kregen; dit effect was echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode. Bovendien traden in een onderzoek gedurende 13 weken atrofische en degeneratieve veranderingen op in de voortplantingsorganen van mannelijke muizen; deze effecten waren echter reversibel na een geneesmiddelvrije periode (zie rubriek 4.6).

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Watervrije lactose

Cellulose, microkristallijne (E460)

Croscarmellose natrium

Hypromellose

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel (voor 150 mg)

Hypromellose

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Tabletomhulsel (voor 300 mg)

Hypromellose

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Tabletomhulsel (voor 500 mg)

Hypromellose

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

PVC/PVdC/aluminium blisterverpakkingen

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium of PVC/PVDC-blisterverpakkingen met 10 filmomhulde tabletten per blisterverpakking, in verpakkingsgrootten van 30, 60 of 120 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapest
Hongarije

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

COLOXET 150 mg filmomhulde tabletten: RVG 110067
COLOXET 300 mg filmomhulde tabletten: RVG 110068
COLOXET 500 mg filmomhulde tabletten: RVG 110069

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2012
Datum van laatste verlenging: 5 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 1 april 2025