

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης.

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15,6 mg άνυδρης λακτόζης.

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 52 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι δισκία χρώματος ανοιχτού ροδακινί, αμφίκυρτου, επιμήκους σχήματος με την ένδειξη «150» στη μία πλευρά και «Xeloda» στην άλλη πλευρά.

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι δισκία χρώματος ροδακινί, αμφίκυρτου, επιμήκους σχήματος με την ένδειξη «500» στη μία πλευρά και «Xeloda» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xeloda ενδείκνυται:

- για την επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου III (C κατά Dukes) μετά τη χειρουργική εκτομή (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου (βλ. παράγραφο 5.1).
- για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου σε συνδυασμό με σχήμα βασισζόμενο σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1).
- σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 5.1), για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η προηγούμενη θεραπεία θα πρέπει να συμπεριελάμβανε μία ανθρακυκλίνη.

- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατόπιν αποτυχίας ταξάνων ή χημειοθεραπευτικού σχήματος που περιείχε ανθρακυκλίνη, ή σε ασθενείς στους οποίους δεν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Xeloda θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ειδικευμένους γιατρούς, οι οποίοι έχουν εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της θεραπείας για όλους τους ασθενείς.

Η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθεί εξελισσόμενη νόσος ή μη ανεκτή τοξικότητα. Οι υπολογισμοί της συνηθισμένης και μειωμένης δοσολογίας σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος για τις δόσεις έναρξης του Xeloda των 1250 mg/m² και 1000 mg/m² παρέχονται στους πίνακες 1 και 2, αντίστοιχα.

Δοσολογία

Συνιστώμενη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.1):

Μονοθεραπεία

Καρκίνος παχέος εντέρου, κολοορθικός και μαστού

Όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, η συνιστώμενη αρχική δόση της καπεσιταβίνης στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου, στη θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου ή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού είναι 1250 mg/m² χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ, ισοδύναμα με 2500 mg/m² συνολική ημερήσια δόση) για 14 ημέρες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής. Η επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III συνιστάται συνολικά για 6 μήνες.

Θεραπεία συνδυασμού

Καρκίνος παχέος εντέρου, κολοορθικός και γαστρικός καρκίνος

Στη θεραπεία συνδυασμού, η συνιστώμενη δόση έναρξης της καπεσιταβίνης θα πρέπει να μειωθεί σε 800 - 1000 mg/m² όταν χορηγείται 2 φορές ημερησίως για 14 μέρες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής ή σε 625 mg/m² 2 φορές ημερησίως όταν χορηγείται διαρκώς (βλ. παράγραφο 5.1). Για τον συνδυασμό με ιρινοτεκάνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 800 mg/m² όταν χορηγείται 2 φορές ημερησίως για 14 ημέρες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής συνδυασμένη με ιρινοτεκάνη 200mg/m² την ημέρα 1. Η εισαγωγή bevacizumab στο σχήμα του συνδυασμού δεν έχει επίδραση στη δόση έναρξης της καπεσιταβίνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό καπεσιταβίνης και σισπλατίνης, θα πρέπει να χορηγείται προηγουμένως αγωγή για τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης και αντιεμετικής δράσης σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της σισπλατίνης. Η χορήγηση προηγούμενης αγωγής με αντιεμετικά, σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της οξαλιπλατίνης, συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό καπεσιταβίνης και οξαλιπλατίνης. Η συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου III συνιστάται συνολικά για 6 μήνες.

Καρκίνος μαστού

Σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, η συνιστώμενη αρχική δόση της καπεσιταβίνης είναι 1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής, σε συνδυασμό με 75 mg/m² ντοσεταξέλη χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες. Προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με ένα από στόματος κορτικοστεροειδές όπως η δεξαμεθαζόνη, σύμφωνα με την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της ντοσεταξέλης θα πρέπει να ξεκινάει πριν από τη χορήγηση ντοσεταξέλης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό καπεσιταβίνης και ντοσεταξέλης.

Υπολογισμός δόσεων Xeloda

Πίνακας 1 Υπολογισμός της συνηθισμένης και μειωμένης δόσης σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος με δόση έναρξης καπεσιταβίνης 1250 mg/m²

	Επίπεδο δόσης 1250 mg/m ² (δύο φορές ημερησίως)				
	Πλήρης δόση 1250 mg/m ²	Αριθμός δισκίων 150 mg και/ή 500 mg ανά χορήγηση (κάθε χορήγηση πρέπει να γίνεται πρωί και βράδυ)		Μειωμένη δόση (75%) 950 mg/m ²	Μειωμένη δόση (50%) 625 mg/m ²
Επιφάνεια σώματος (m ²)	Δόση ανά χορήγηση (mg)	150 mg	500 mg	Δόση ανά χορήγηση (mg)	Δόση ανά χορήγηση (mg)
≤1.26	1500	-	3	1150	800
1.27 - 1.38	1650	1	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	2	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	2	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	5	2000	1300
≥2.19	2800	2	5	2150	1450

Πίνακας 2 Υπολογισμός της συνηθισμένης και μειωμένης δόσης σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος με δόση έναρξης καπεσιταβίνης 1000 mg/m²

	Επίπεδο δόσης 1000 mg/m ² (δύο φορές ημερησίως)				
	Πλήρης δόση 1000 mg/m ²	Αριθμός δισκίων 150 mg και/ή 500 mg ανά χορήγηση (κάθε χορήγηση πρέπει να γίνεται πρωί και βράδυ)		Μειωμένη δόση (75%) 750 mg/m ²	Μειωμένη δόση (50%) 500 mg/m ²
Επιφάνεια σώματος (m ²)	Δόση ανά χορήγηση (mg)	150 mg	500 mg	Δόση ανά χορήγηση (mg)	Δόση ανά χορήγηση (mg)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 - 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 - 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 - 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 - 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 - 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 - 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Προσαρμογές δοσολογίας κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η τοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση της καπεσιταβίνης μπορεί να αντιμετωπισθεί με συμπτωματική αγωγή και/ή τροποποίηση της δόσης (διακοπή της αγωγής ή ελάττωση της δόσης). Από τη στιγμή που θα ελαττωθεί η συνιστώμενη δόση, δε θα πρέπει να αυξηθεί αργότερα. Για τις τοξικότητες οι οποίες θεωρείται απίθανο από τον θεράποντα γιατρό να γίνουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή, πχ. αλωπεκία, αλλοίωση γεύσης, μεταβολές των νυχιών, η θεραπευτική αγωγή μπορεί να συνεχιστεί στην ίδια δόση χωρίς μείωση ή διακοπή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν καπεσιταβίνη θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη άμεσης διακοπής της αγωγής εάν εμφανιστεί μέτρια ή σοβαρή τοξικότητα. Δόσεις της καπεσιταβίνης οι οποίες παραλείπονται για λόγους τοξικότητας δεν αντικαθίστανται. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για λόγους τοξικότητας είναι οι εξής:

Πίνακας 3 Σχήμα μείωσης δόσης καπεσιταβίνης (κύκλος 3εβδομάδων ή αδιάλειπτη θεραπεία)

Βαθμοί τοξικότητας*	Μεταβολές δόσης κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού κύκλου	Προσαρμογή δοσολογίας για τον επόμενο κύκλο / δόση (% δόσης έναρξης)
• Βαθμός 1	Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης	Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης
• Βαθμός 2		
- 1η εμφάνιση	Διακόψτε μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1	100%
- 2η εμφάνιση		75%
- 3η εμφάνιση		50%
- 4η εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή οριστικά	Δεν εφαρμόζεται
• Βαθμός 3		
- 1η εμφάνιση	Διακόψτε μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1	75%
- 2η εμφάνιση		50%
- 3η εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή οριστικά	Δεν εφαρμόζεται
• Βαθμός 4		
- 1η εμφάνιση	Διακόψτε οριστικά ή Εάν ο γιατρός θεωρεί ότι είναι προς όφελος του ασθενούς να συνεχίσει, διακοπή μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1	50%
- 2η εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή οριστικά	Δεν εφαρμόζεται

* Σύμφωνα με το National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Κριτήρια Συνήθους Τοξικότητας (έκδοση 1) ή Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Προγράμματος Εκτίμησης της Θεραπείας του Καρκίνου, US National Cancer Institute, έκδοση 4.0. Για το σύνδρομο χειρός-ποδός και την υπερχολερυθριναιμία, βλ. παράγραφο 4.4.

Αιματολογία

Ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων $< 1,5 \times 10^9 / L$ και/ή αριθμό θρομβοκυττάρων $< 100 \times 10^9 / L$ πριν την έναρξη της αγωγής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με καπεσιταβίνη. Εάν μη προγραμματισμένες εργαστηριακές αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας δείξουν ότι ο αριθμός ουδετεροφίλων μειωθεί κάτω του $1,0 \times 10^9 / L$ ή ότι ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω των $75 \times 10^9 / L$, η θεραπεία με καπεσιταβίνη θα πρέπει να διακόπτεται.

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται ως κύκλος αγωγής 3 εβδομάδων σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται ως κύκλος αγωγής 3-εβδομάδων σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα 3 για την καπεσιταβίνη και σύμφωνα με την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του(ων) άλλου(ων) φαρμακευτικ(ου)ών προϊόντ(ος)ων.

Στην αρχή ενός θεραπευτικού κύκλου, εάν ενδείκνυται καθυστέρηση της θεραπείας είτε για την καπεσιταβίνη είτε για άλλο(α) φαρμακευτικό(α) προϊόντα, τότε η χορήγηση όλης της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται μέχρις ότου να πληρούνται οι προϋποθέσεις επανέναρξης όλων των φαρμακευτικών προϊόντων.

Κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού κύκλου για τις τοξικότητες οι οποίες θεωρούνται μη σχετιζόμενες με την καπεσιταβίνη από τον θεράποντα γιατρό, η καπεσιταβίνη θα πρέπει να συνεχιστεί και η δόση του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις αντίστοιχες συνταγογραφικές πληροφορίες.

Εάν το(α) άλλο(α) φαρμακευτικό(α) προϊόν(τα) πρέπει να διακοπούν μόνιμα, η θεραπεία με καπεσιταβίνη μπορεί να ξαναρχίζει όταν πληρούνται οι προϋποθέσεις επανέναρξης της καπεσιταβίνης.

Η σύσταση αυτή εφαρμόζεται σε όλες τις ενδείξεις και σε όλους τους ειδικούς πληθυσμούς.

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται αδιάλειπτα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται αδιάλειπτα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα 3 για την καπεσιταβίνη και σύμφωνα με την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του(ων) άλλου(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων).

Προσαρμογές δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ώστε να δοθούν συστάσεις προσαρμογής της δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για ηπατική ανεπάρκεια η οποία οφείλεται σε κίρρωση ή ηπατίτιδα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η καπεσιταβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 mL/min [κατά Cockcroft και Gault] κατά την έναρξη της αγωγής). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min κατά την έναρξη της αγωγής) αυξάνεται συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό. Συνιστάται μείωση δόσης σε 75% για αρχική δόση 1250 mg/m² σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της αγωγής. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της αγωγής, δεν απαιτείται μείωση δόσης για δόση έναρξης 1000 mg/m². Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 51-80 mL/min πριν την έναρξη της αγωγής) δε συνιστάται προσαρμογή της αρχικής δόσης. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση και έγκαιρη διακοπή της αγωγής εάν ο ασθενής αναπτύξει μία ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2, 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της αγωγής και επακόλουθη προσαρμογή δόσης όπως υποδεικνύεται στον παραπάνω πίνακα 3. Εάν η υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε τιμή κάτω από 30 mL/min, το Xeloda θα πρέπει να διακόπτεται. Αυτές οι συστάσεις προσαρμογής δόσης για νεφρική δυσλειτουργία ισχύουν τόσο στη μονοθεραπεία όσο και στη χρήση θεραπείας συνδυασμού (βλ. επίσης παράγραφο «Ηλικιωμένοι» παρακάτω).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης, κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη. Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενες με την αγωγή ήταν συχνότερες σε ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών συγκριτικά με νεότερους ασθενείς.

Όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών), εκδηλώθηκαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που οδηγούν σε διακοπή, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών ηλικίας ≥ 60 ετών.

- Σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη: παρατηρήθηκε μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σχετιζόμενων με την αγωγή ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4 και σοβαρών σχετιζόμενων με την αγωγή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς 60 ετών ή μεγαλύτερους (βλ. παράγραφο 5.1). Για ασθενείς 60 ετών ή μεγαλύτερους, συνιστάται μείωση της δόσης έναρξης της καπεσιταβίνης σε 75% (950 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως). Εάν δεν παρατηρείται τοξικότητα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών που λαμβάνουν αγωγή με μειωμένη δόση έναρξης καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, η δόση της καπεσιταβίνης μπορεί να κλιμακωθεί προσεκτικά στα 1250 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της καπεσιταβίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό στον καρκίνο του παχέος εντέρου, κολοορθικού, γαστρικού και καρκίνο του μαστού.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Xeloda θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με νερό μέσα σε 30 λεπτά μετά το γεύμα. Τα δισκία Xeloda δεν πρέπει να θρυμματίζονται ή να κόβονται.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό σοβαρών και απρόσμενων αντιδράσεων στη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη,
- Υπερευαισθησία στην καπεσιταβίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην φθοριοουρακίλη,
- Γνωστή πλήρης ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD) (βλ. παράγραφο 4.4),
- Κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας,
- Σε ασθενείς με σοβαρή λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία,
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια,
- Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/min),
- Πρόσφατη ή ταυτόχρονη θεραπεία με brivudine (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5 για αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων),
- Εάν υπάρχουν αντενδείξεις με οποιαδήποτε από τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται στο σχήμα συνδυασμού, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση

Οι τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση περιλαμβάνουν διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία, στοματίτιδα και το σύνδρομο χειρός-ποδός (δερματική αντίδραση χειρός-ποδός, παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες και δεν απαιτούν μόνιμη διακοπή της θεραπείας, παρόλο που μπορεί να απαιτηθεί παράλειψη ή μείωση δόσεων.

Διάρροια

Ασθενείς με σοβαρή διάρροια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να λαμβάνουν υγρά και αναπλήρωση ηλεκτρολυτών αν αφυδατώνονται. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνήθεις αντιδιαρροϊκές αγωγές (π.χ. λοπεραμίδη). Η διάρροια βαθμού 2 σύμφωνα με τα κριτήρια συνήθους τοξικότητας κατά NCIC ορίζεται ως μία αύξηση της τάξης των 4-6 κενώσεων/ημέρα ή νυκτερινών κενώσεων, η διάρροια βαθμού 3 ως μία αύξηση της τάξης των 7-9 κενώσεων/ημέρα ή ακράτεια και δυσσαπορρόφηση. Η διάρροια βαθμού 4 είναι μία αύξηση της τάξης των ≥ 10 κενώσεων/ημέρα ή έντονα αιματηρή διάρροια ή η ανάγκη παρεντερικής υποστήριξης. Η μείωση της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2).

Αφυδάτωση

Η αφυδάτωση θα πρέπει να προλαμβάνεται ή να αντιμετωπίζεται με την πρώτη της εμφάνιση. Ασθενείς με ανορεξία, εξασθένιση, ναυτία, έμετο ή διάρροια μπορεί γρήγορα να αφυδατωθούν. Η αφυδάτωση μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή όταν η καπεσιταβίνη χορηγείται συγχρόνως με γνωστά νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθής κατά την αφυδάτωση, μπορεί να είναι δυνητικά θανατηφόρος. Εάν εμφανιστεί αφυδάτωση βαθμού 2 (ή μεγαλύτερου), η αγωγή με καπεσιταβίνη θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα και η αφυδάτωση να αντιμετωπίζεται. Η αγωγή δεν θα πρέπει να επαναχορηγείται μέχρις ότου ο ασθενής να επανενυδατωθεί και μέχρις ότου αντιμετωπιστεί ή ελεγχθεί οποιοσδήποτε ενοχοποιούμενος αιτιολογικός παράγοντας. Οι εφαρμοζόμενες τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζονται για την ενοχοποιούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια όταν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο χειρός-ποδός

Το σύνδρομο χειρός-ποδός γνωστό επίσης και ως δερματική αντίδραση χειρός-ποδός ή παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή ερύθημα των άκρων που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 1 ορίζεται ως μούδιασμα, δυσαισθησία/παραίσθησία, μυρμηκίαση, ανώδυνο πρήξιμο ή ερύθημα των χεριών και /ή ποδιών και/ή κακουχία, η οποία δεν επηρεάζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 2 ορίζεται ως επώδυνο ερύθημα και πρήξιμο των χεριών και/ή ποδιών και/ή κακουχία που έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία του ασθενούς να εργαστεί ή να εκτελέσει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 3 ορίζεται ως απολέπιση, εξέλκωση, φλύκταινες και έντονος πόνος των χεριών και/ή ποδιών και/ή έντονη κακουχία που κάνει τον ασθενή ανίκανο να εργαστεί ή να εκτελέσει τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. Το επίμονο ή σοβαρό σύνδρομο χειρός-ποδός (Βαθμού 2 και άνω) μπορεί τελικά να οδηγήσει σε απώλεια των δακτυλικών αποτυπωμάτων, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ταυτοποίηση του ασθενούς. Εάν εμφανιστεί σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση της καπεσιταβίνης θα πρέπει να διακοπεί μέχρι υποχώρησης ή μείωσης του βαθμού σοβαρότητας σε 1. Μετά την εμφάνιση συνδρόμου χειρός-ποδός βαθμού 3, οι επόμενες δόσεις της καπεσιταβίνης θα πρέπει να μειωθούν. Όταν η καπεσιταβίνη και η σισπλατίνη χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, δεν συνιστάται η χορήγηση της βιταμίνης B6 (πυριδοξίνη) για συμπτωματική ή δευτερεύουσα προφυλακτική αγωγή του συνδρόμου χειρός-ποδός, εξαιτίας δημοσιευμένων αναφορών ότι μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της σισπλατίνης.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η δεξπανθενόλη είναι αποτελεσματική για την προφύλαξη από το σύνδρομο χειρός-ποδός σε ασθενείς υπό αγωγή με Xeloda.

Καρδιοτοξικότητα

Η καρδιοτοξικότητα έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη, συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, αρρυθμιών, καρδιογενούς σοκ, αιφνίδιου θανάτου και ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων (συμπεριλαμβανομένων πολύ λίγων περιστατικών επιμήκυνσης QT). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πιο συχνές σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων κοιλιακής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριτιδίου, και βραδυκαρδίας), στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και μυοκαρδιοπάθεια σε ασθενείς που λάμβαναν καπεσιταβίνη. Επιβάλλεται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικών καρδιακών νοσημάτων, αρρυθμιών και στηθάγχης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπο- ή υπερασβεστιαμία

Έχει αναφερθεί υπο- ή υπερασβεστιαμία κατά τη διάρκεια αγωγής με καπεσιταβίνη. Απαιτείται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπο- ή υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.8).

Νόσος του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με νόσο του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, π.χ. μετάσταση εγκεφάλου ή νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Σακχαρώδης διαβήτης ή διαταραχές ηλεκτρολυτών

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραχές ηλεκτρολυτών, καθώς αυτές μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με καπεσιταβίνη.

Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης με χορήγηση εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης, υπήρξε μία σημαντική αύξηση της μέσης τιμής της AUC (+57%) της S-warfarin. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μία αλληλεπίδραση, πιθανώς λόγω μίας αναστολής του ισοενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 2C9 από την καπεσιταβίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία καπεσιταβίνης και από στόματος χορηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η ανταπόκρισή τους στο αντιπηκτικό (INR ή χρόνος προθρομβίνης) και να προσαρμόζεται αντίστοιχα η δόση του αντιπηκτικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Brivudine

Η brivudine δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με την καπεσιταβίνη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανάτου, μετά από αυτήν την αλληλεπίδραση. Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με brivudine και την έναρξη θεραπείας με καπεσιταβίνη. Η θεραπεία με brivudine μπορεί να ξεκινάει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση καπεσιταβίνης (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5). Σε περίπτωση τυχαίας χορήγησης της brivudine σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με καπεσιταβίνη, πρέπει να ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα για τη μείωση της τοξικότητας της καπεσιταβίνης. Συνιστάται άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο. Πρέπει να ληφθούν όλα τα μέτρα για την πρόληψη συστηματικών λοιμώξεων και αφυδάτωσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Απουσία δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, η χρήση της καπεσιταβίνης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ανεξαρτήτως εμφάνισης ή απουσίας ηπατικών μεταστάσεων. Η χορήγηση της καπεσιταβίνης θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστούν σχετιζόμενες με την αγωγή αυξήσεις της χολερυθρίνης $>3,0 \times \text{ULN}$ ή σχετιζόμενες με την αγωγή αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST) $>2,5 \times \text{ULN}$. Η αγωγή με μονοθεραπεία καπεσιταβίνης μπορεί να επαναχορηγηθεί όταν η χολερυθρίνη μειωθεί σε $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ή οι ηπατικές αμινοτρανσφεράσες μειωθούν σε $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 mL/min) είναι αυξημένη συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD)

Η δραστηριότητα της DPD είναι περιοριστική για το ρυθμό καταβολισμού της 5-φθοριοουρακίλης (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της DPD διατρέχουν συνεπώς αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας σχετιζόμενης με τις φθοριοπυριμιδίνες, που περιλαμβάνει για παράδειγμα στοματίτιδα, διάρροια, φλεγμονή των βλεννογόνων, ουδετεροπενία και νευροτοξικότητα.

Η σχετιζόμενη με την ανεπάρκεια της DPD τοξικότητα εμφανίζεται συνήθως κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης.

Πλήρης ανεπάρκεια της DPD

Η πλήρης ανεπάρκεια της DPD είναι σπάνια (0,01-0,5% των Καυκάσιων). Οι ασθενείς με πλήρη ανεπάρκεια της DPD διατρέχουν υψηλό κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρου τοξικότητας και δε θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Xeloda (βλ. παράγραφο 4.3).

Μερική ανεπάρκεια της DPD

Η μερική ανεπάρκεια της DPD εκτιμάται ότι επηρεάζει το 3-9% του Καυκάσιου πληθυσμού. Οι ασθενείς με μερική ανεπάρκεια της DPD διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής και δυνητικά απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας. Μια μειωμένη δόση έναρξης θα πρέπει να εξετάζεται για να περιοριστεί αυτή η τοξικότητα. Η ανεπάρκεια της DPD θα πρέπει να θεωρείται παράμετρος που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε συνδυασμό με άλλα μέτρα ρουτίνας για μείωση της δόσης. Η αρχική μείωση της δόσης μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Ελλείψει σοβαρής τοξικότητας, οι επόμενες δόσεις μπορεί να αυξηθούν με προσεκτική παρακολούθηση.

Έλεγχος για ανεπάρκεια της DPD

Συνιστάται έλεγχος φαινοτύπου και/ή γονοτύπου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Xeloda παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τις βέλτιστες μεθοδολογίες ελέγχου πριν από τη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζονται οι σχετικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ουρακίλης στο αίμα, με κίνδυνο εσφαλμένης διάγνωσης ανεπάρκειας της DPD. Η καπεσιταβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονοτυπικός χαρακτηρισμός της ανεπάρκειας της DPD

Ο έλεγχος πριν από τη θεραπεία για σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD μπορεί να εντοπίσει ασθενείς με ανεπάρκεια DPD.

Οι τέσσερις παραλλαγές του DPYD c.1905 + 1G>A [επίσης γνωστές ως DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3 μπορεί να προκαλέσουν πλήρη απουσία ή μείωση ενζυματικής δραστηριότητας της DPD. Άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή τοξικότητας.

Ορισμένες ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονιδιακό τόπο του DPYD (π.χ. συνδυασμοί των τεσσάρων παραλλαγών με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο του c.1905+1G>A ή c.1679T>G) είναι γνωστό ότι προκαλούν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία ενζυματικής δραστηριότητας της DPD.

Οι ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές του DPYD (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) έχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας όταν λαμβάνουν θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες.

Η συχνότητα των ετερόζυγων c.1905+1G>A γονοτύπων στο γονίδιο DPYD σε Καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για c.2846A>T, 2,6-6,3% για παραλλαγές c.1236G>A/HapB3 και 0,07 έως 0,1% για c.1679T>G.

Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των τεσσάρων παραλλαγών του DPYD σε άλλους πληθυσμούς, εκτός από τους Καυκάσιους, είναι περιορισμένα. Προς το παρόν, οι τέσσερις παραλλαγές του DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T και c.1236G>A/HapB3) θεωρούνται ουσιαστικά απύσες σε πληθυσμούς Αφρικανών (-Αμερικάνων) ή Ασιατικής καταγωγής.

Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός της ανεπάρκειας της DPD

Για φαινοτυπικό χαρακτηρισμό της ανεπάρκειας της DPD, συνιστάται η μέτρηση των προ-θεραπευτικών επιπέδων στο αίμα του ενδογενούς υποστρώματος της DPD, της ουρακίλης (U) στο πλάσμα.

Οι αυξημένες προ-θεραπευτικές συγκεντρώσεις ουρακίλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Παρά τις αβεβαιότητες σχετικά με τα κατώτατα όρια της ουρακίλης που ορίζουν την πλήρη και μερική ανεπάρκεια DPD, ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 16 ng/mL και <150 ng/mL θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό της μερικής ανεπάρκειας της DPD και να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας στη φθοριοπυριμιδίνη. Ένα επίπεδο ουρακίλης στο αίμα ≥ 150 ng/mL θα πρέπει να θεωρείται ενδεικτικό της πλήρους ανεπάρκειας της DPD και να συσχετίζεται με κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρου τοξικότητας φθοριοπυριμιδίνης. Η ερμηνεία των επιπέδων της ουρακίλης στο αίμα θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραπάνω «Έλεγχος για ανεπάρκεια της DPD»).

Οφθαλμολογικές επιπλοκές: Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για οφθαλμολογικές επιπλοκές, όπως κερατίτιδα και διαταραχές του κερατοειδούς, ειδικά αν έχουν προηγούμενο ιστορικό οφθαλμικών διαταραχών. Η θεραπεία για τις οφθαλμικές διαταραχές θα πρέπει να ξεκινάει, όπως αρμόζει κλινικά.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις: Το Xeloda μπορεί να επάγει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση. Το Xeloda θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εκδηλώνουν μία σοβαρή δερματική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Τα δισκία Xeloda δεν πρέπει να θρυμματίζονται ή να κόβονται. Σε περίπτωση έκθεσης του ασθενούς ή του φροντιστή σε θρυμματισμένα ή κομμένα δισκία Xeloda, θα μπορούσαν να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8)

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Brivudine:

Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ brivudine και φθοριοπυριμιδινών (π.χ. καπεσιταβίνη, 5- φθοριουρακίλη, τεγκαφούρη), η οποία προέρχεται από την αναστολή της διϋδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης από την brivudine. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης, είναι δυνητικά θανάσιμη. Έτσι, η brivudine δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με καπεσιταβίνη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων ανάμεσα στο τέλος της θεραπείας με brivudine και την έναρξη θεραπείας με καπεσιταβίνη. Η θεραπεία με brivudine μπορεί να ξεκινήσει 24 ώρες μετά την τελευταία δόση καπεσιταβίνης.

Υποσπρώματα του κυτοχρώματος P-450 2C9

Εκτός από τη βαρφαρίνη, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ της καπεσιταβίνης και άλλων υποσπρωμάτων του CYP2C9. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η καπεσιταβίνη συγχρηγείται με υποσπρώματα 2C9 (π.χ., φαινοτοΐνη). Βλ. επίσης την αλληλεπίδραση με αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου παρακάτω, και στην παράγραφο 4.4.

Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου

Έχουν αναφερθεί μεταβολές των παραμέτρων πήξης και/ή αιμορραγία σε ασθενείς που λάμβαναν

καπεσιταβίνη ταυτόχρονα με αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου όπως η βαρφαρίνη και η

φαινοπροκουμότητα. Αυτές οι ενέργειες εμφανίστηκαν μέσα σε μερικές μέρες και μέχρι και μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη και σε μερικές περιπτώσεις, μέσα σε ένα μήνα μετά τη διακοπή της καπεσιταβίνης. Σε μία κλινική φαρμακοκινητική μελέτη αλληλεπίδρασης, κατόπιν εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης 20 mg, η θεραπεία με καπεσιταβίνη αύξησε το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της S-warfarin κατά 57% με μία αύξηση της τιμής του INR κατά 91%. Καθώς ο μεταβολισμός της R-warfarin δεν επηρεάστηκε, αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η καπεσιταβίνη υπορρυθμίζει το ισοένζυμο 2C9, αλλά δεν έχει επίδραση στα ισοένζυμα 1A2 και 3A4. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου ταυτόχρονα με καπεσιταβίνη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για αλλαγές των παραμέτρων πήξης (PT ή INR) και να προσαρμόζεται αντίστοιχα η δόση του αντιπηκτικού τους.

Φαινοτοΐνη

Έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις φαινοτοΐνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης καπεσιταβίνης με φαινοτοΐνη, οι οποίες σε μεμονωμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα συμπτώματα δηλητηρίασης από φαινοτοΐνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαινοτοΐνη ταυτόχρονα με καπεσιταβίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την περίπτωση αυξημένων συγκεντρώσεων φαινοτοΐνης στο πλάσμα.

Φυλλινικό οξύ/φυλλικό οξύ

Μία μελέτη συνδυασμού με καπεσιταβίνη και φυλλινικό οξύ υπέδειξε ότι το φυλλινικό οξύ δεν έχει μείζονα επίδραση στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης και των μεταβολιτών της. Ωστόσο, το φυλλινικό οξύ έχει επίδραση στη φαρμακοδυναμική της καπεσιταβίνης και η τοξικότητα του μπορεί να ενισχυθεί από το φυλλινικό οξύ: η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) της καπεσιταβίνης σε μονοθεραπεία χρησιμοποιώντας το διαλείπον σχήμα είναι 3000 mg/m² την ημέρα ενώ είναι μόνο 2000 mg/m² την ημέρα όταν η καπεσιταβίνη συνδυάζεται με φυλλινικό οξύ (30 mg δύο φορές ημερησίως από στόματος). Η ενισχυμένη τοξικότητα μπορεί να είναι σχετιζόμενη όταν γίνεται μετάβαση από 5-FU/LV σε ένα σχήμα με καπεσιταβίνη. Ενδέχεται επίσης να σχετίζεται με συμπληρώματα φυλλικού οξέος για ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ φυλλινικού οξέος και φυλλικού οξέος.

Αντιόξινα

Διερευνήθηκε η επίδραση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης. Υπήρξε μία μικρή αύξηση στις συγκεντρώσεις της καπεσιταβίνης και ενός μεταβολίτη (5'-DFCR) στο πλάσμα. Δεν υπήρξε καμία επίδραση στους 3 κύριους μεταβολίτες (5'-DFUR, 5-FU και FBAL).

Αλλοπουρινόλη

Έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις του 5-FU με αλλοπουρινόλη, με πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας της 5-FU. Πρέπει να αποφεύγεται ταυτόχρονη χρήση αλλοπουρινόλης με καπεσιταβίνη.

Ιντερφερόνη άλφα

Η MTD της καπεσιταβίνης όταν συνδυαζόταν με ιντερφερόνη άλφα-2α (3 MIU/m² ημερησίως) ήταν 2000 mg/m² την ημέρα συγκρινόμενη με 3000 mg/m² την ημέρα όταν η καπεσιταβίνη χορηγήθηκε σε μονοθεραπεία.

Ακτινοθεραπεία

Η MTD της καπεσιταβίνης ως μονοθεραπεία χρησιμοποιώντας το διαλείπον σχήμα είναι 3000 mg/m² την ημέρα, ενώ, όταν συνδυάζεται με ακτινοθεραπεία για καρκίνο ορθού, η MTD της καπεσιταβίνης είναι 2000 mg/m² την ημέρα χρησιμοποιώντας είτε συνεχές σχήμα ή χορηγούμενο καθημερινά Δευτέρα έως Παρασκευή κατά τη διάρκεια κύκλου ακτινοθεραπείας 6 εβδομάδων.

Οξαλιπλατίνη

Δεν εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στην έκθεση της καπεσιταβίνης ή των μεταβολιτών της, ελεύθερη πλατίνη ή συνολική πλατίνη συνέβη όταν η καπεσιταβίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη και bevacizumab.

Bevacizumab

Δεν υπήρξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση της bevacizumab στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της καπεσιταβίνης ή των μεταβολιτών της παρουσία οξαλιπλατίνης.

Αλληλεπίδραση με τροφή

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν να λαμβάνουν την καπεσιταβίνη μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα. Καθώς τα τρέχοντα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας βασίζονται σε χορήγηση με τροφή, συνιστάται η καπεσιταβίνη να χορηγείται με τροφή. Η χορήγηση με τροφή μειώνει το βαθμό απορρόφησης της καπεσιταβίνης (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να αποφύγουν να καταστούν έγκυες όσο λαμβάνουν αγωγή με καπεσιταβίνη. Αν η ασθενής μείνει έγκυος όταν λαμβάνει καπεσιταβίνη, πρέπει να της παρέχονται εξηγήσεις για το δυνητικό κίνδυνο για τοκώμα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση καπεσιταβίνης θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης.

Με βάση τα ευρήματα γενετικής τοξικότητας, οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση καπεσιταβίνης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκύους γυναίκες που χρησιμοποιούσαν την καπεσιταβίνη. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει να υποτεθεί ότι η καπεσιταβίνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη αν χορηγηθεί σε κυοφορούσες γυναίκες. Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγής σε πειραματόζωα, η χορήγηση της καπεσιταβίνης προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα και τερατογένεση. Αυτά είναι αναμενόμενα ευρήματα των παραγώγων της φθοριοπυριμιδίνης. Η καπεσιταβίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η καπεσιταβίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εκτίμηση της επίδρασης της καπεσιταβίνης στην παραγωγή γάλακτος ή την παρουσία της στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντα θηλυκά ποντικών, βρέθηκαν σημαντικές ποσότητες καπεσιταβίνης και των μεταβολιτών της στο γάλα. Καθώς δεν είναι γνωστό το ενδεχόμενο βλάβης στο βρέφος που θηλάζει, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καπεσιταβίνη και για 2 εβδομάδες μετά την τελική δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με το Xeloda και τις επιπτώσεις του στη γονιμότητα. Πιλοτικές μελέτες του Xeloda περιλάμβαναν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες μόνο εφόσον είχαν συμφωνήσει να χρησιμοποιήσουν μία αποδεκτή μέθοδο ελέγχου των γεννήσεων για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης και για εύλογο χρονικό διάστημα στη συνέχεια. Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η καπεσιταβίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η καπεσιταβίνη μπορεί να προκαλέσει ζάλη, κόπωση και ναυτία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας της καπεσιταβίνης βασίζεται σε δεδομένα σε περισσότερους από 3000 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με καπεσιταβίνη ως μονοθεραπεία ή καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις. Τα προφίλ ασφάλειας για τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη για μεταστατικό καρκίνο μαστού, σε πληθυσμούς μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου και επικουρικού καρκίνου παχέος εντέρου είναι συγκρίσιμα. Για λεπτομέρειες των κύριων μελετών, συμπεριλαμβανομένων των σχεδιασμών τους και των κύριων αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας, βλ. παράγραφο 5.1.

Οι συχνότερα αναφερόμενες και/ή κλινικά σχετιζόμενες με την αγωγή ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) ήταν γαστρεντερικές διαταραχές (ιδιαίτερα διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα), σύνδρομο χειρός-ποδός (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) κόπωση, εξασθένιση, ανορεξία, καρδιοτοξικότητα, αυξημένη νεφρική δυσλειτουργία σε αυτούς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία και θρόμβωση/εμβολή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που θεωρούνται από τον ερευνητή πιθανές, δυνατές ή σε μικρό βαθμό σχετιζόμενες με τη χορήγηση της καπεσιταβίνης παρουσιάζονται στον πίνακα 4 για τη χορήγηση της καπεσιταβίνης ως μονοθεραπεία και στον πίνακα 5 για τη χορήγηση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις.

Οι ακόλουθες επικεφαλίδες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου κατά συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Μονοθεραπεία Καπεσιταβίνης

Στον Πίνακα 4 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ενέργειες που σχετίζονται με τη μονοθεραπεία καπεσιταβίνης σύμφωνα με τη συνολική επίπτωση από την ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων ασφάλειας από τις τρεις κύριες κλινικές μελέτες όπου συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι από 1900 ασθενείς (μελέτες M66001, SO14695, και SO14796).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου προστίθενται στην αντίστοιχη κατάταξη ανά συχνότητα σύμφωνα με τη συνολική επίπτωση από την ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων.

Πίνακας 4 Σύνοψη των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έχουν λάβει μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές ή/ και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	-	Λοίμωξη από ιό του έρπητα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	Σήψη, Ουρολοίμωξη, Κυτταρίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Καντιντίαση του στόματος, Γρίπη, Γαστρεντερίτιδα, Μυκητιασική λοίμωξη, Λοίμωξη από έρπη, Λοίμωξη, Οδοντικό απόστημα	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα	-	-	Λίπωμα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	-	Ουδετεροπενία, Αναιμία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Πανκυτταροπενία, Κοκκιοκυτταροπενία, Θρομβοκυτταροπενία, Λευκοπενία, Αιμολυτική αναιμία, Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη (INR), Παρατεταμένος χρόνος Προθρομβίνης	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	-	-	Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα (σπάνια)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Αφυδάτωση, Μείωση σωματικού βάρους	Διαβήτης, Υποκαλιαιμία, Διαταραχή της όρεξης, Πλημμελής θρέψη, Υπερτριγλυκεριδαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	Αϋπνία, Κατάθλιψη	Κατάσταση σύγχυσης, Προσβολή πανικού, Καταθλιπτική διάθεση, Μειωμένη γενετήσια ορμή	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές ή/ και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	-	Κεφαλαλγία, Λήθαργος, Ζάλη, Παισιτισία, Δυσγευσία,	Αφασία, Διαταραχή μνήμης, Αταξία, Συγκοπή, Διαταραχή ισορροπίας, Διαταραχή αισθητικότητας, Περιφερική νευροπάθεια	Τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια)
Οφθαλμικές διαταραχές	-	Αυξημένη δακρύρροια, Επιπεφυκίτιδα, Ερεθισμός του οφθαλμού	Οπτική οξύτητα μειωμένη, Διπλωπία	Στένωση δακρυϊκού πόρου (σπάνια), Διαταραχές του κερατοειδούς (σπάνια), κερατίτιδα (σπάνια), στικτή κερατίτιδα (σπάνια)
Διαταραχές του ώτος και του λαβυρίνθου	-	-	Ίλιγγος, Ωτικό άλγος	
Καρδιακές διαταραχές	-	-	Ασταθής στηθάγχη, Στηθάγχη, Ισχαιμία του μυοκαρδίου/Εμφραγμα του μυοκαρδίου, Κολπική μαρμαρυγή, Αρρυθμία, Ταχυκαρδία, Φλεβοκομβική ταχυκαρδία, Αίσθημα παλμών	Κοιλιακή μαρμαρυγή (σπάνια), Επιμήκυνση QT (σπάνια), Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (σπάνια), Βραδυκαρδία (σπάνια), Αγγειόσπασμος (σπάνια)
Αγγειακές διαταραχές	-	Θρομβοφλεβίτιδα	Εν τω βάθει θρόμβωση, Υπέρταση, Πετέχειες, Υπόταση, Θερμή έξαψη, Περιφερική ψυχρότητα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μσοθωρακίου	-	Δύσπνοια, Επίσταξη, Βήχας, Ρινόρροια	Πνευμονική εμβολή, Πνευμοθώρακας, Αιμόπτυση, Άσθμα, Δύσπνοια μετά κόπωση	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Όχι συχνές <i>Σοβαρές ή/ και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες</i>	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Στοματίτιδα, Κοιλιακό άλγος	Γαστρεντερική αιμορραγία, Δυσκοιλιότητα, Άλγος της άνω κοιλιακής χώρας, Δυσπεψία, Μετεωρισμός, Ξηροστομία,	Εντερική απόφραξη, Ασκίτης, Εντερίτιδα, Γαστρίτιδα, Δυσφαγία, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Οισοφαγίτιδα, Κοιλιακή δυσφορία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Κολίτιδα, Αίμα στα κόπρανα	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	-	Υπερχολερυθριναιμία, Διαταραχές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας	Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια (σπάνια), Χολοστατική ηπατίτιδα (σπάνια)
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού</i>	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας* *	Εξάνθημα, Αλωπεκία, Ερύθημα, Ξηροδερμία, Κνησμός, Υπέρχρωση δέρματος, Κηλιδώδες εξάνθημα, Απολέπιση δέρματος, Δερματίτιδα, Μελαγχρωστική διαταραχή, Διαταραχή των ονύχων	Φλύκταινα, Δερματικό έλκος, Εξάνθημα, Κνίδωση, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Παλαμιαίο ερύθημα, Οίδημα προσώπου, Πορφύρα, Σύνδρομο από αναμνηστική ακτινοβολία	Δερματικός ερυθρηματώδης λύκος (σπάνια), Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως το Σύνδρομο Stevens-Johnson και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (πολύ σπάνια) (βλ. παράγραφο 4.4.)
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	-	Άλγος των άκρων, Ραχιαλγία, Αρθραλγία	Διόγκωση άρθρωσης, Οστικό άλγος, Άλγος προσώπου, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυοσκελετική αδυναμία	
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	-	-	Υδρονέφρωση, Ακράτεια ούρων, Αιματουρία, Νυκτουρία, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Όχι συχνές <i>Σοβαρές ή/ και απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες</i>	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	-	-	Κολπική αιμορραγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, Αδυναμία	Πυρεξία, Περιφερικό οίδημα, Κακουχία, Μη-καρδιακό θωρακικό άλγος	Οίδημα, Κρυάδες, Γριπώδης συνδρομή, Ρίγη, Αυξημένη θερμοκρασία σώματος	

** Με βάση την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, το επίμονο ή σοβαρό σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας μπορεί τελικά να οδηγήσει σε απώλεια των δακτυλικών αποτυπωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4)

Η καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που συσχετίζονται με τη χορήγηση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις βασισμένες σε δεδομένα ασφάλειας σε περισσότερους από 3000 ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου προστίθενται στην κατάλληλη συχνότητα κατάταξης (Πολύ συχνές ή Συχνές) σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκαν σε οποιαδήποτε από τις μεγάλες κλινικές μελέτες και προστίθενται μόνο εφόσον παρατηρήθηκαν **επιπροσθέτως αυτών** που παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία καπεσιταβίνης ή παρατηρήθηκαν σε **υψηλότερη συχνότητα κατάταξης** συγκριτικά με τη μονοθεραπεία καπεσιταβίνης (βλ. πίνακα 4). Μη συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που αναφέρθηκαν με την καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού είναι σε συμφωνία με τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία καπεσιταβίνης ή αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία με συνδυασμό φαρμακευτικού προϊόντος (στη βιβλιογραφία και/ή αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος).

Ορισμένες ADRs είναι αντιδράσεις που παρατηρούνται συχνά με το συνδυασμό φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. περιφερική αισθητική νευροπάθεια με ντοσεταξέλη ή οξαλιπλατίνα, υπέρταση που παρατηρήθηκε με bevacizumab). Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλειστεί επιδείνωση από τη θεραπεία με καπεσιταβίνη.

Πίνακας 5 Σύνοψη των σχετιζόμενων Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έχουν λάβει καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού **επιπροσθέτως αυτών** που παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία καπεσιταβίνης ή παρατηρήθηκαν σε **υψηλότερη συχνότητα κατάταξης** συγκριτικά με τη μονοθεραπεία καπεσιταβίνης

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	-	Έρπης ζωστήρας, Ουρολοιμώξη, Στοματική καντιντίαση, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ρινίτιδα, Γρίπη, ⁺ Λοίμωξη, Στοματικός έρπης	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	⁺ Ουδετεροπενία, ⁺ Λευκοπενία, ⁺ Αναιμία, ⁺ Ουδετεροπενικός πυρετός, Θρομβοπενία	Καταστολή μυελού των οστών, ⁺ Εμπύρετη Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	-	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία, Υπονατριαιμία, Υπομαγνησιαιμία, Υπασβεστιαίμια, Υπεργλυκαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	Διαταραχή ύπνου, Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραίσθησία, Δυσαισθησία, Περιφερική νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Δυσγευσία, Κεφαλαλγία	Νευροτοξικότητα, Τρόμος, Νευραλγία, Αντίδραση Υπερευαισθησίας, Υπαισθησία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη δακρύρροια	Οπτικές Διαταραχές, Ξηροφθαλμία, Πόνος του οφθαλμού, Οπτική δυσλειτουργία, Όραση θαμπή	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	-	Εμβοές, Υποακοΐα	
Καρδιακές διαταραχές	-	Κολπική μαρμαρυγή, Ισχαιμία του μυοκαρδίου/έμφραγμα	
Αγγειακές διαταραχές	Οίδημα κάτω άκρου, Υπέρταση, ⁺ Εμβολή και Θρόμβωση	Έξαψη, Υπόταση, Υπερτασική κρίση, Έξαψη, Φλεβίτιδα	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Συχνές <i>Όλοι οι βαθμοί</i>	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πονόλαιμος, Δυσαισθησία φάρυγγα	Λόξυγκας, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Δυσφωνία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία	Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού, Στοματική εξέλκωση, Γαστρίτιδα, Στοματική δυσαισθησία, Διάταση κοιλίας, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Άλγος στόματος, Δυσφαγία, Αιμορραγία Ορθού, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Στοματική δυσαισθησία, Στοματική παραισθησία, Στοματική Υπαισθησία, Κοιλιακή δυσφορία	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	-	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχή των ονύχων	Υπεριδρωσία, Ερυθηματώδεις εξάνθημα, Κνίδωση, Νυχτερινές εφιδρώσεις	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία, Αρθραλγία, Πόνος άκρου	Πόνος γνάθου, Μυϊκοί σπασμοί, Τρισμός, Μυϊκή αδυναμία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	-	Αιματουρία, Πρωτεϊνουρία, Νεφρική κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη, Δυσουρία	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθής κατά την αφυδάτωση (σπάνια)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, Αδυναμία, ⁺ Λήθαργος, Δυσανεξία θερμοκρασίας	Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος άκρου, Άλγος, Ρίγη, Θωρακικό άλγος, Γριππώδης συνδρομή, ⁺ Πυρετός, Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, Αντίδραση σχετιζόμενη με τη θέση ένεσης, Άλγος στο σημείο έγχυσης, Άλγος στη θέση ένεσης	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Μώλωπας	

⁺ Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου όλων των βαθμών. Για όρους με “+”, η συχνότητα βασίστηκε σε Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου βαθμών 3-4. Οι ADRs προστίθενται σύμφωνα με την υψηλότερη επίπτωση που παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε από τις μεγαλύτερες μελέτες συνδυασμού.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο χειρός-ποδός (βλ. παράγραφο 4.4)

Για τη δόση καπεσιταβίνης 1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 κάθε 3 εβδομάδες, παρατηρήθηκε συχνότητα 53% έως 60% όλων των βαθμών σύνδρομο χειρός-ποδός σε δοκιμές μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη (περιλαμβάνονται μελέτες σε επικουρική θεραπεία καρκίνου παχέος εντέρου, θεραπεία μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου και θεραπεία καρκίνου μαστού) και συχνότητα 63% παρατηρήθηκε στο σκέλος καπεσιταβίνης/ντοσεταξέλης για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου μαστού. Για τη δόση καπεσιταβίνης 1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 κάθε 3 εβδομάδες, παρατηρήθηκε συχνότητα 22% έως 30 % όλων των βαθμών σύνδρομο χειρός-ποδός σε θεραπεία συνδυασμού με καπεσιταβίνη.

Μία μετανάλυση από 14 κλινικές μελέτες με δεδομένα από περισσότερους των 4700 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη ή καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις (παχύ έντερο, κολοορθικός, γαστρικός και καρκίνος μαστού) έδειξε ότι το σύνδρομο χειρός-ποδός (όλοι οι βαθμοί) εκδηλώθηκε σε 2066 ασθενείς (43%) κατόπιν διάμεσου χρόνου 239 ημερών [95% CI 201,288], μετά την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη. Σε όλες τις μελέτες που συνδυάστηκαν, οι παρακάτω στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χειρός-ποδός ήταν: η αυξανόμενη δόση έναρξης καπεσιταβίνης (γραμμάρια), η φθίνουσα αθροιστική δόση καπεσιταβίνης (0,1*kg), η αυξανόμενη σχετική ένταση της δόσης τις πρώτες 6 εβδομάδες, η αυξανόμενη διάρκεια της μελέτης υπό θεραπεία (εβδομάδες), η αυξανόμενη ηλικία (με 10ετή διαστήματα), το φύλο (θηλυκό), και η καλή φυσική κατάσταση κατά ECOG στην έναρξη (0 έναντι ≥1).

Διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η καπεσιταβίνη μπορεί να επάγει την εμφάνιση διάρροιας, η οποία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς σε ποσοστό έως 50%.

Τα αποτελέσματα μίας μετανάλυσης από 14 κλινικές μελέτες με δεδομένα από περισσότερους των 4700 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη έδειξαν ότι σε όλες τις μελέτες που συνδυάστηκαν, οι παρακάτω στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές σχετιζόμενες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας ήταν: η αυξανόμενη δόση έναρξης καπεσιταβίνης (γραμμάρια), η αυξανόμενη διάρκεια της μελέτης υπό θεραπεία (εβδομάδες), η αυξανόμενη ηλικία (με 10ετή διαστήματα), και το φύλο (θηλυκό). Οι παρακάτω στατιστικά σημαντικές συμμεταβλητές σχετιζόμενες με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας ήταν: η αυξανόμενη αθροιστική δόση καπεσιταβίνης (0,1*kg) και η αυξανόμενη σχετική ένταση της δόσης τις πρώτες 6 εβδομάδες.

Καρδιοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4)

Εκτός των Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου που περιγράφηκαν στους πίνακες 4 και 5, οι ακόλουθες Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου με επίπτωση μικρότερη από 0,1% συσχετίστηκαν με τη χρήση της καπεσιταβίνης σε μονοθεραπεία βασισμένη σε ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων ασφάλειας από 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλαμβάνουν 949 ασθενείς (2 φάσης III και 5 φάσης II κλινικές δοκιμές σε μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο και καρκίνο μαστού): καρδιομυοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος και κοιλιακές έκτακτες συστολές.

Εγκεφαλοπάθεια

Εκτός των Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου που περιγράφηκαν στους πίνακες 4 και 5, και βασίστηκαν σε ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων ασφάλειας από 7 κλινικές μελέτες, η εγκεφαλοπάθεια συσχετίστηκε με τη χρήση της καπεσιταβίνης σε μονοθεραπεία με επίπτωση μικρότερη από 0,1%.

Έκθεση σε θρυμματισμένα ή κομμένα δισκία καπεσιταβίνης:

Σε περίπτωση έκθεσης σε θρυμματισμένα ή κομμένα δισκία καπεσιταβίνης, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου: ερεθισμός του οφθαλμού, οίδημα του οφθαλμού, δερματικό εξάνθημα, κεφαλαλγία, παραισθησία, διάρροια, ναυτία, γαστρικός ερεθισμός και έμετος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2)

Μία ανάλυση δεδομένων ασφαλείας σε ασθενείς ≥ 60 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία καπεσιταβίνης και μία ανάλυση ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού με ντοσεταξέλη έδειξαν αύξηση στην επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία βαθμών 3 και 4 και ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς < 60 ετών. Οι ασθενείς ≥ 60 ετών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη συν ντοσεταξέλη είχαν επίσης περισσότερες πρόωρες διακοπές της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τους ασθενείς < 60 ετών.

Τα αποτελέσματα μίας μετανάλυσης από 14 κλινικές μελέτες με δεδομένα από περισσότερους των 4700 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη έδειξαν ότι σε όλες τις μελέτες που συνδυάστηκαν, η αυξανόμενη ηλικία (με 10ετή διαστήματα) ήταν στατιστικά σημαντική σχετιζόμενη με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χειρός-ποδός και διάρροιας και με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ουδετεροπενίας.

Φύλο

Τα αποτελέσματα μίας μετανάλυσης από 14 κλινικές μελέτες με δεδομένα από περισσότερους των 4700 ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη έδειξαν ότι σε όλες τις μελέτες που συνδυάστηκαν, το φύλο (θηλυκό) ήταν στατιστικά σημαντικό σχετιζόμενο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χειρός-ποδός και διάρροιας και με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ουδετεροπενίας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.2)

Μία ανάλυση δεδομένων ασφαλείας σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία καπεσιταβίνης (κολοορθικός καρκίνος) με νεφρική ανεπάρκεια στην έναρξη έδειξε αύξηση στην επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία βαθμών 3 και 4, συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (36 % των ασθενών χωρίς νεφρική δυσλειτουργία $n=268$, έναντι 41% με ήπια $n=257$ και 54% με μέτρια $n=59$, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.2). Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έχουν αυξημένο ποσοστό μείωσης δόσης (44%) έναντι 33% και 32% των ασθενών με ή χωρίς ήπια νεφρική δυσλειτουργία και αύξηση των πρόωρων διακοπών από τη θεραπεία (21% διακοπές κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύκλων) έναντι 5 % και 8 % σε ασθενείς με ή χωρίς ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, βλεννογονίτιδα, γαστρεντερικό ερεθισμό και αιμορραγία, και καταστολή μυελού των οστών. Η ιατρική αντιμετώπιση υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει συνηθισμένες θεραπευτικές και υποστηρικτικές ιατρικές παρεμβάσεις με στόχο την επαναφορά στο φυσιολογικό των κλινικών εκδηλώσεων και την πρόληψη πιθανών επιπλοκών τους.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κυτταροστατικό (αντιμεταβολίτης), κωδικός ATC: L01BC06

Η καπεσιταβίνη είναι μία μη-κυτταροτοξική καρβαμιδική φθοριοπυριμιδίνη, η οποία λειτουργεί ως ένας από στόματος χορηγούμενος πρόδρομος της κυτταροτοξικής 5-φθοριουρακίλης (5-FU). Η καπεσιταβίνη ενεργοποιείται μέσω διαφόρων ενζυμικών σταδίων (βλ. παράγραφο 5.2). Το ένζυμο που εμπλέκεται στην τελική μετατροπή στο 5-FU, η θυμιδινική φωσφορυλάση (Thy Pase), ανευρίσκεται σε ιστούς όγκων, αλλά επίσης και σε φυσιολογικούς ιστούς, εάν και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Σε πειραματόζωα στα οποία μεταμοσχεύθηκαν ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα η καπεσιταβίνη απέδειξε συνεργική επίδραση σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την όδωση της δράσης της θυμιδινικής φωσφορυλάσης από την ντοσεταξέλη.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι ο μεταβολισμός του 5-FU στην αναβολική οδό παρεμποδίζει την αντίδραση μεθυλίωσης του δεοξυουριδικού οξέος σε θυμιδυλικό οξύ, επηρεάζοντας έτσι περαιτέρω τη σύνθεση του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA). Η ενσωμάτωση του 5-FU οδηγεί επίσης σε αναστολή του RNA και της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Καθώς τα DNA και RNA είναι απαραίτητα για την κυτταρική διαίρεση και ανάπτυξη, η επίδραση του 5-FU μπορεί να είναι η πρόκληση ανεπάρκειας θυμιδίνης που συντελεί στη μη ισορροπημένη ανάπτυξη και το θάνατο του κυττάρου. Οι επιδράσεις της αναστολής της σύνθεσης του DNA και RNA είναι περισσότερο αξιοσημείωτες στα κύτταρα εκείνα που πολλαπλασιάζονται ταχύτερα και τα οποία μεταβολίζουν το 5-FU με ταχύτερο ρυθμό.

Καρκίνος του παχέος εντέρου και κολοορθικός καρκίνος

Μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη σε επικουρική θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη φάσης III κλινική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III (C κατά Dukes) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης στην επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (Μελέτη XACT, M66001). Σε αυτή τη δοκιμή, 1987 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενα από 1-εβδομάδα χωρίς φάρμακο και χορηγούμενα σε κύκλους 3-εβδομάδων για 24 εβδομάδες) ή 5-FU και λευκοβορίνη (Σχήμα Mayo: 20 mg/m² λευκοβορίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από 425 mg/m² 5-FU χορηγούμενη ταχέως ενδοφλεβίως (bolus), την 1^η έως και την 5^η ημέρα, κάθε 28 ημέρες για 24 εβδομάδες). Η καπεσιταβίνη ήταν τουλάχιστον ισοδύναμη με το συνδυασμό ενδοφλεβίων 5-FU/LV ως προς την επιβίωση ελεύθερη – νόσου στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό (λόγος επικινδυνότητας: 0,92 : 95% Δ.Ε. 0,80 – 1,06). Σε όλο τον τυχαιοποιημένο πληθυσμό, έλεγχοι της διαφοράς της καπεσιταβίνης έναντι του συνδυασμού 5-FU/LV στην επιβίωση ελεύθερη νόσου και στη συνολική επιβίωση έδωσαν λόγους επικινδυνότητας 0,88 (95% Δ.Ε. 0,77 – 1,01, p=0,068) και 0,86 (95% Δ.Ε. 0,74 – 1,01, p=0,060), αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή του χρόνου παρακολούθησης τη στιγμή της ανάλυσης ήταν 6,9 χρόνια. Σε μία προσχεδιασμένη πολυπαραμετρική ανάλυση Cox, αποδείχθηκε η ανωτερότητα της καπεσιταβίνης συγκριτικά με το bolus 5-FU/LV. Οι παρακάτω παράγοντες ήταν προκαθορισμένοι στο σχεδιασμό της στατιστικής ανάλυσης για να συμπεριληφθούν στο υπόδειγμα: ηλικία, χρόνος από τη χειρουργική επέμβαση στην τυχαιοποίηση, φύλο, επίπεδα CEA στην έναρξη, λεμφαδένες στην έναρξη και χώρα. Σε ολόκληρο τον τυχαιοποιημένο πληθυσμό, η καπεσιταβίνη έδειξε να είναι ανώτερη από το 5FU/LV για την επιβίωση ελεύθερη νόσου (λόγος επικινδυνότητας 0,849, 95% Δ.Ε. 0,739 - 0,976, p = 0,0212), καθώς επίσης και για τη συνολική επιβίωση (λόγος επικινδυνότητας 0,828, 95% Δ.Ε. 0,705 - 0,971, p = 0,0203).

Θεραπεία συνδυασμού σε επικουρικό καρκίνο παχέος εντέρου

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης 3 σε ασθενείς με σταδίου III (C κατά Dukes) καρκίνο παχέος εντέρου, υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα (XELOX) για την επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου (μελέτη NO16968). Σε αυτή τη δοκιμή, 944 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κύκλους 3 εβδομάδων για 24 εβδομάδες με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής) σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα (130 mg/m² ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 2 ωρών την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες). 942 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε bolus 5-FU και λευκοβορίνη. Στην πρωταρχική ανάλυση για το διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS) στον πληθυσμό ITT, το XELOX έδειξε να είναι σημαντικά ανώτερο του 5-FU/LV (HR=0,80, 95% ΔΕ=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Το ποσοστό DFS σε 3 έτη ήταν 71% για το XELOX έναντι 67% για το 5-FU/LV. Η ανάλυση για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του PFS υποστηρίζει αυτά τα αποτελέσματα με HR 0,78 (95% ΔΕ=[0,67; 0,92]; p=0,0024) για XELOX έναντι 5-FU/LV. Το XELOX έδειξε μία τάση ανωτερότητας ως προς τη συνολική επιβίωση (OS) με HR 0,87 (95% ΔΕ=[0,72; 1,05]; p=0,1486) το οποίο μεταφράζεται σε 13% μείωση του κινδύνου για θάνατο. Το ποσοστό 5έτους OS ήταν 78% για το XELOX έναντι 74% για το 5-FU/LV. Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας βασίζονται σε διάμεσο χρόνο παρατήρησης 59 μήνες για OS και 57 μήνες για DFS. Το ποσοστό απόσυρσης εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν υψηλότερο στο σκέλος της θεραπείας συνδυασμού με XELOX (21%) σε σύγκριση με το σκέλος της μονοθεραπείας 5-FU/LV (9%) στον πληθυσμό ITT.

Μονοθεραπεία καπεσιταβίνης στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο

Δεδομένα από δύο ταυτόσημα σχεδιασμένες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες φάσης III κλινικές δοκιμές (SO14695; SO14796), υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης για θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου (mCRC). Σε αυτές τις δοκιμές, 603 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής και χορηγούμενη σε κύκλους 3 εβδομάδων). Οι 604 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με 5-FU και λευκοβορίνη (σχήμα Mayo: 20 mg/m² λευκοβορίνης ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από 425 mg/m² 5-FU ταχέως ενδοφλεβίως bolus την 1η – 5η ημέρα, κάθε 28 ημέρες). Η συνολική αντικειμενική ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή) ήταν 25,7% (καπεσιταβίνη) έναντι 16,7% (σχήμα Mayo); p<0,0002. Ο διάμεσος του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 140 ημέρες (καπεσιταβίνη) έναντι 144 ημέρες (σχήμα Mayo). Η διάμεση επιβίωση ήταν 392 ημέρες (καπεσιταβίνη) έναντι 391 ημέρες (σχήμα Mayo). Επί του παρόντος, δεν είναι διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα για τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη στον κολοορθικό καρκίνο σε σύγκριση με σχήματα συνδυασμών πρώτης γραμμής.

Θεραπεία συνδυασμού για πρώτης γραμμής θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III (NO16966) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα και bevacizumab για θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου. Η μελέτη εμπεριείχε 2 μέρη: ένα αρχικό μέρος 2 σκελών στο οποίο 634 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές ομάδες θεραπείας που περιελάμβαναν XELOX ή FOLFOX-4, και ένα επακόλουθο 2x2 παραγοντικό μέρος, στο οποίο 1401 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 διαφορετικές ομάδες θεραπείας, που περιελάμβαναν XELOX συν εικονικό φάρμακο, FOLFOX-4 συν εικονικό φάρμακο, XELOX συν bevacizumab, FOLFOX-4 συν bevacizumab. Βλ. τον πίνακα 6 για τα σχήματα θεραπείας.

Πίνακας 6 Σχήματα θεραπείας στη μελέτη NO16966 (mCRC)

	Θεραπεία	Δόση έναρξης	Πρόγραμμα
FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² ενδοφλεβίως 2 ώρες	Oxaliplatin την Ημέρα 1, κάθε 2 εβδομάδες
	Leucovorin	200 mg/m ² ενδοφλεβίως 2 ώρες	Leucovorin τις Ημέρες 1 και 2, κάθε 2 εβδομάδες
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² ενδοφλεβίως bolus, ακολουθούμενη από 600 mg/ m ² ενδοφλεβίως 22 ώρες	5-fluorouracil ενδοφλεβίως bolus/έγχυση, το καθένα τις Ημέρες 1 και 2, κάθε 2 εβδομάδες
	Placebo ή Beverizumab	5 mg/kg ενδοφλεβίως 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες
XELOX ή XELOX+ Beverizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² ενδοφλεβίως 2 ώρες	Oxaliplatin την Ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες
	Capecitabine	1000 mg/m ² από στόματος 2 φορές ημερησίως	Capecitabine από στόματος 2 φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες (ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία)
	Placebo ή Beverizumab	7.5 mg/kg ενδοφλεβίως 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν από το XELOX, κάθε 3 εβδομάδες
5-Fluorouracil: Ενδοφλεβίως bolus ένεση αμέσως μετά τη leucovorin			

Η μη-κατωτερότητα των σκελών που περιείχαν XELOX σε σύγκριση με τα σκέλη που περιείχαν FOLFOX-4 στη συνολική σύγκριση, καταδείχθηκε στα πλαίσια της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στη συνολική σύγκριση του επιλεγμένου πληθυσμού ασθενών και στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (βλ. πίνακα 7). Τα αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση υποδεικνύουν ότι το XELOX είναι ισοδύναμο με το FOLFOX-4 αναφορικά με τη συνολική επιβίωση (βλ. πίνακα 7). Η σύγκριση του XELOX με bevacizumab έναντι του FOLFOX-4 με bevacizumab ήταν μία προκαθορισμένη διερευνητική ανάλυση. Σε αυτή τη σύγκριση θεραπείας της υποομάδας, το XELOX με bevacizumab ήταν παρόμοιο συγκριτικά με το FOLFOX-4 με bevacizumab αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (λόγος επικινδυνότητας: 1,01, 97,5% CI: 0,84- 1,22). Η διάμεση παρακολούθηση στο χρόνο των πρωταρχικών αναλύσεων στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία ήταν 1,5 έτη. Δεδομένα από αναλύσεις μετά από ένα επιπλέον έτος παρακολούθησης συμπεριλαμβάνονται επίσης στον πίνακα 7. Ωστόσο, η ανάλυση PFS στη θεραπεία δεν επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της γενικής ανάλυσης PFS και OS. Ο λόγος επικινδυνότητας του XELOX έναντι του FOLFOX-4 ήταν 1,24 με 97,5% CI: 1,07 – 1,44. Αν και οι αναλύσεις ευαισθησίας δείχνουν ότι οι διαφορές σε δοσολογικά σχήματα και χρόνους αξιολογήσεων των όγκων επιδρούν στην ανάλυση PFS στη θεραπεία, δεν έχει βρεθεί πλήρης εξήγηση γι' αυτό το αποτέλεσμα.

Πίνακας 7 Κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας για την ανάλυση μη κατωτερότητας της Μελέτης NO16966

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ			
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)	
Πληθυσμός	Διάμεσος Χρόνος έως το Περιστατικό (Ημέρες)		HR (97,5% CI)
Παράμετρος: Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της νόσου			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
1 ΕΤΟΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ			
Πληθυσμός	Διάμεσος Χρόνος έως το Περιστατικό (Ημέρες)		HR (97,5% CI)
Παράμετρος: Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της νόσου			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=επιλεγμένος πληθυσμός ασθενών **ITT= πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III (CAIRO), μελετήθηκε η επίδραση της χρήσης καπεσιταβίνης σε αρχική δόση 1000 mg/m² για 2 εβδομάδες κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη για την πρώτη γραμμής θεραπεία ασθενών με μεταστατικό κολορρικό καρκίνο. 820 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε διαδοχική θεραπεία (n=410), είτε θεραπεία συνδυασμού (n=410). Η διαδοχική θεραπεία περιείχε θεραπεία πρώτης γραμμής με καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες), δεύτερης γραμμής ιρινοτεκάνη (350 mg/m² την ημέρα 1) και συνδυασμός καπεσιταβίνης τρίτης γραμμής (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) με οξαλιπλάτινα (130 mg/m² την ημέρα 1). Η θεραπεία συνδυασμού περιείχε θεραπεία πρώτης γραμμής με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες), σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη (250 mg/m² την ημέρα 1) (XELIRI) και συνδυασμό καπεσιταβίνης δεύτερης γραμμής (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) με οξαλιπλάτινα (130 mg/m² την ημέρα 1). Όλοι οι κύκλοι θεραπείας χορηγήθηκαν σε διαστήματα 3 εβδομάδων. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία ήταν 5,8 μήνες (95%CI 5,1 - 6,2 μήνες) για τη μονοθεραπεία καπεσιταβίνης και 7,8 μήνες (95%CI 7,0-8,3 μήνες, p=0,0002) για το XELIRI. Ωστόσο αυτό συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικής τοξικότητας και ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής με XELIRI (26% και 11% για το XELIRI και την καπεσιταβίνη πρώτης γραμμής, αντίστοιχα).

Το XELIRI έχει συγκριθεί με 5-FU + ιρινοτεκάνη (FOLFIRI) σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με ασθενείς με μεταστατικό κολορρικό καρκίνο. Τα σχήματα XELIRI περιελάμβαναν καπεσιταβίνη 1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 ενός κύκλου τριών εβδομάδων σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη 250 mg/m² την ημέρα 1. Στη μεγαλύτερη μελέτη (BICC-C), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε θεραπεία ανοικτής επισημάνσης με FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ή XELIRI (n=141) και επιπροσθέτως τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε διπλά τυφλή θεραπεία με celecoxib ή εικονικό φάρμακο. Το διάμεσο PFS ήταν 7,6 μήνες για το FOLFIRI, 5,9 μήνες για το mIFL (p=0,004 για τη σύγκριση με FOLFIRI) και 5,8 μήνες για το XELIRI (p=0,015). Το διάμεσο OS ήταν 23,1 μήνες για το FOLFIRI, 17,6 μήνες για το mIFL (p=0,09), και 18,9 μήνες για το XELIRI (p=0,27). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με XELIRI εκδήλωσαν σε πολύ μεγάλο βαθμό γαστρεντερική τοξικότητα συγκριτικά με το FOLFIRI (διάρροια 48% και 14% για το XELIRI και το FOLFIRI, αντίστοιχα).

Στη μελέτη EORTC οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε θεραπεία ανοικτής επισημάνσης με FOLFIRI (n=41) ή XELIRI (n=44) με επιπρόσθετη τυχαιοποίηση είτε σε διπλά-τυπλή θεραπεία με celecoxib ή εικονικό φάρμακο. Οι χρόνοι του διάμεσου PFS και της συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν μικρότεροι για το XELIRI έναντι του FOLFIRI (PFS 5,9 έναντι 9,6 μήνες και OS 14,8 έναντι 19,9 μήνες), και επιπρόσθετα αναφέρθηκαν πολύ υψηλά ποσοστά διάρροιας σε ασθενείς που έλαβαν σχήμα XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Στη δημοσιευμένη μελέτη από τους Skof et al, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε FOLFIRI ή XELIRI. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 49% στο σκέλος με XELIRI και 48% στο σκέλος με FOLFIRI (p=0,76). Στο τέλος της θεραπείας, 37% των ασθενών στο σκέλος με XELIRI και 26% των ασθενών στο σκέλος με FOLFIRI δεν είχαν ενδείξεις της νόσου (p=0,56). Η τοξικότητα ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπειών, με την εξαίρεση της ουδετεροπενίας που αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FOLFIRI.

Οι Montagnani et al χρησιμοποίησαν τα αποτελέσματα από τις τρεις παραπάνω μελέτες ώστε να παρέχουν μία συνολική ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης των θεραπευτικών σχημάτων με FOLFIRI και XELIRI στη θεραπεία του mCRC. Μία σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου συσχετίστηκε με το FOLFIRI (HR, 0,76, 95%CI, 0,62-0,95, P <0,01), ένα αποτέλεσμα το οποίο αποδίδεται εν μέρει στην πτωχή ανοχή στα σχήματα XELIRI που χρησιμοποιήθηκαν.

Δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Souglakos et al, 2012) η οποία συνέκρινε το FOLFIRI + bevacizumab με το XELIRI + bevacizumab δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές στο PFS ή στο OS μεταξύ των θεραπειών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν FOLFIRI συν bevacizumab (Σκέλος-A, n=167) ή XELIRI συν bevacizumab (Σκέλος-B, n=166). Για το Σκέλος B, στο σχήμα με XELIRI χρησιμοποιήθηκε καπεσιταβίνη 1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες + ιρινοτεκάνη 250 mg/m² την ημέρα 1. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 10,0 και 8,9 μήνες, p=0,64, συνολική επιβίωση 25,7 και 27,5 μήνες, p=0,55 και ποσοστά ανταπόκρισης 45,5 and 39,8%, p=0,32 για το FOLFIRI-Bev και το XELIRI-Bev, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με XELIRI + bevacizumab ανέφεραν μία σημαντικά υψηλότερη επίπτωση διάρροιας, εμπύρετης ουδετεροπενίας και δερματικών αντιδράσεων χειρός-ποδός, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με FOLFIRI + bevacizumab, με σημαντικά αυξημένες καθυστερήσεις στη θεραπεία, μειώσεις των δόσεων και διακοπές της θεραπείας.

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης II (AIO KRK 0604) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης με αρχική δόση 800 mg/m² για 2 εβδομάδες κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και bevacizumab για την πρώτη γραμμής θεραπεία ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο. 120 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα τροποποιημένο σχήμα XELIRI με καπεσιταβίνη (800 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής), ιρινοτεκάνη (200 mg/m² ως έγχυση 30 λεπτά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες) και bevacizumab (7,5 mg/kg ως έγχυση 30 έως 90 λεπτά την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες). 127 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για δύο εβδομάδες ακολουθούμενη από 7ήμερη περίοδο διακοπής), οξαλιπλατίνα (130 mg/m² ως δίωρη έγχυση την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες), και bevacizumab (7,5 mg / kg ως έγχυση 30 έως 90 λεπτών την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες). Μετά από μία μέση διάρκεια παρακολούθησης του πληθυσμού της μελέτης 26,2 μηνών, οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία ήταν όπως παρουσιάζονται παρακάτω:

Πίνακας 8 Κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη μελέτη AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> (ITT: N=127)	<i>Τροποποιημένο XELOX + bevacizumab</i> (ITT: N= 120)	<i>Αναλογία κινδύνου (Hazard ratio) 95% CI τιμή p</i>
<i>Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου μετά από 6 μήνες</i>			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
<i>Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου</i>			
ITT	10,4 μήνες	12,1 μήνες	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P=0,30
<i>Διάμεση συνολική επιβίωση</i>			
ITT	24,4 μήνες	25,5 μήνες	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P=0,45

Θεραπεία συνδυασμού για δεύτερης γραμμής θεραπεία του μεταστατικού κολορρθικού καρκίνου

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ (NO16967) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής του μεταστατικού κολορρθικού καρκίνου. Σε αυτή τη δοκιμή, 627 ασθενείς με μεταστατικό κολορρθικό καρκίνωμα που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με ένα σχήμα που περιέχει fluoropyrimidine ως θεραπεία πρώτης γραμμής τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με XELOX ή FOLFOX-4. Για το δοσολογικό πρόγραμμα του XELOX και του FOLFOX-4 (χωρίς προσθήκη εικονικού φαρμάκου ή bevacizumab), βλ. πίνακα 6. Το XELOX καταδείχθηκε ως μη-κατώτερο σε σχέση με το FOLFOX-4 στα πλαίσια της ελεύθερης νόσου επιβίωσης στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό και στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (βλ. πίνακα 10). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το XELOX είναι ισοδύναμο με το FOLFOX-4 αναφορικά με τη συνολική επιβίωση (βλ. πίνακα 9). Η διάμεση παρακολούθηση στο χρόνο των πρωταρχικών αναλύσεων στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία ήταν 2,1 έτη. Δεδομένα από αναλύσεις μετά από επιπλέον 6 μήνες παρακολούθησης συμπεριλαμβάνονται επίσης στον πίνακα 9.

Πίνακας 9 Κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας για την ανάλυση μη κατωτερότητας της Μελέτης NO16967

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Πληθυσμός	Διάμεσος Χρόνος έως το Σύμβαμα (Ημέρες)		HR (95% CI)
Παράμετρος: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
6 ΜΗΝΕΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ			
Πληθυσμός	Διάμεσος Χρόνος έως το Σύμβαμα (Ημέρες)		HR (95% CI)
Παράμετρος: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= πληθυσμός ανά πρωτόκολλο; **ITT= πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

Προχωρημένος γαστρικός καρκίνος

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο υποστηρίζουν τη χορήγηση της καπεσιταβίνης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου (ML17032). Σε αυτή τη δοκιμή, 160 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2

εβδομάδες ακολουθούμενη από 7 ήμερη διακοπή) και σισπλατίνη (80 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών κάθε 3 εβδομάδες). Συνολικά 156 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με 5-FU (800 mg/m² ημερησίως, με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1 ως 5 κάθε 3 εβδομάδες) και σισπλατίνη (80 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες). Η καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ήταν όχι κατώτερη του συνδυασμού 5-FU με σισπλατίνη αντίστοιχα προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ανά πρωτόκολλο ανάλυση (λόγος επικινδυνότητας 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 5,6 μήνες (καπεσιταβίνη + σισπλατίνη) έναντι 5,0 μηνών (5-FU + σισπλατίνη). Ο λόγος κινδύνου για τη διάρκεια της επιβίωσης (συνολική επιβίωση) ήταν παρόμοιος με το λόγο κινδύνου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (λόγος επικινδυνότητας 0.85; 95% CI 0.64 - 1.13). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 10,5 μήνες (καπεσιταβίνη + σισπλατίνη) έναντι 9,3 μηνών (5-FU + σισπλατίνη).

Δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική, μελέτη φάσης III, στην οποία συγκρίθηκε η καπεσιταβίνη με το 5-FU και οξαλιπλατίνα έναντι σισπλατίνης σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου (REAL-2). Σε αυτήν τη δοκιμή, 1002 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με παραμετρικό σχεδιασμό 2X2 σε ένα από τα ακόλουθα 4 στελέχη της μελέτης:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² bolus την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες), cisplatin (60 mg/m² ως 2ωρη έγχυση την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες) και 5-FU (200 mg/m² ημερησίως χορηγούμενο με συνεχή έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² bolus την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες), cisplatin (60 mg/m² ως 2ωρη έγχυση την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες) και καπεσιταβίνη (625 mg/m² δύο φορές ημερησίως συνεχώς).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² bolus την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες), οξαλιπλατίνα (130 mg/m² ως 2ωρη έγχυση την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες) και 5-FU (200 mg/m² ημερησίως χορηγούμενο με συνεχή έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² bolus την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες), οξαλιπλατίνα (130 mg/m² ως 2ωρη έγχυση την 1^η ημέρα κάθε 3 εβδομάδες) και καπεσιταβίνη (625 mg/m² δύο φορές ημερησίως συνεχώς).

Η ανάλυση των πρωτογενών παραμέτρων αποτελεσματικότητας στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό έδειξε μη-κατωτερότητα της συνολικής επιβίωσης των σχημάτων των βασισμένων στην καπεσιταβίνη έναντι των βασισμένων σε 5-FU (λόγος επικινδυνότητας 0,86 ΔΕ 95%: 0,8 - 0,99) και για τα βασισμένα στην οξαλιπλατίνα σχήματα έναντι στα βασισμένα στη σισπλατίνη (λόγος επικινδυνότητας 0,92 ΔΕ 95%: 0,80 - 1,1). Η διάμεση τιμή της συνολικής επιβίωσης ήταν 10,9 μήνες στα περιέχοντα καπεσιταβίνη σχήματα και 9,6 μήνες στα περιέχοντα 5-FU. Η διάμεση τιμή της συνολικής επιβίωσης ήταν 10,0 μήνες στα περιέχοντα σισπλατίνη σχήματα και 10,4 μήνες στα περιέχοντα οξαλιπλατίνα.

Η καπεσιταβίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα για τη θεραπεία του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου. Μελέτες με μονοθεραπεία καπεσιταβίνης υποδεικνύουν ότι η καπεσιταβίνη εμφανίζεται δραστικό στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο.

Καρκίνος παχέος εντέρου, κολοορθικός και προχωρημένος γαστρικός: μετα-ανάλυση

Μία μετανάλυση 6 κλινικών μελετών (μελέτες SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης στην αντικατάσταση 5-FU σε μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού στον γαστρεντερικό καρκίνο. Η δεξαμενή των δεδομένων συμπεριλαμβάνει 3097 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σχήματα που περιέχουν καπεσιταβίνη και 3074 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σχήματα που περιέχουν 5-FU. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 703 μέρες (95% CI: 671; 745) σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σχήματα που περιέχουν καπεσιταβίνη και 683 μέρες (95% CI: 646; 715) σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σχήματα που περιέχουν 5-FU. Ο λόγος επικινδυνότητας για τη συνολική επιβίωση ήταν 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) προσδιορίζοντας ότι τα σχήματα που περιέχουν καπεσιταβίνη είναι μη κατώτερα από τα σχήματα που περιέχουν 5-FU.

Καρκίνος μαστού

Θεραπεία συνδυασμού με καπεσιταβίνη και ντοσεταξέλη στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης. Σε αυτήν τη δοκιμή, 255 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής και ντοσεταξέλη 75 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). 256 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με ντοσεταξέλη (100 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας κάθε 3 εβδομάδες). Η επιβίωση υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού καπεσιταβίνη + ντοσεταξέλης (p=0,0126). Η διάμεση τιμή της επιβίωσης ήταν 442 ημέρες (καπεσιταβίνη + ντοσεταξέλη) έναντι 352 ημερών (μονοθεραπεία με ντοσεταξέλη). Η συνολικά παρατηρούμενη ανταπόκριση στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού (αξιολόγηση ερευνητή), ήταν 41,6% (καπεσιταβίνη + ντοσεταξέλη) έναντι 29,7% (μονοθεραπεία ντοσεταξέλης): p=0,0058. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού καπεσιταβίνης + ντοσεταξέλης (p<0,0001). Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 186 ημέρες (καπεσιταβίνη + ντοσεταξέλη) έναντι 128 ημερών (μονοθεραπεία με ντοσεταξέλη).

Μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη κατόπιν αποτυχίας ταζανών, χημειοθεραπείας που περιέχει ανθρακυκλίνη και για την οποία η θεραπεία με ανθρακυκλίνη δεν ενδείκνυται

Δεδομένα από δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές φάσης II υποστηρίζουν τη χρήση της μονοθεραπείας καπεσιταβίνης σε ασθενείς κατόπιν αποτυχίας ταζανών και χημειοθεραπευτικού σχήματος που περιείχε ανθρακυκλίνη ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνη. Σ' αυτές τις δοκιμές 236 συνολικά ασθενείς έλαβαν αγωγή με καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα διακοπής). Η συνολικά παρατηρούμενη αντικειμενική ανταπόκριση (αξιολόγηση ερευνητή) ήταν 20% (πρώτη δοκιμή) και 25% (δεύτερη δοκιμή). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 93 και 98 ημέρες. Η διάμεση επιβίωση ήταν 384 και 373 ημέρες.

Όλες οι ενδείξεις

Μία μετανάλυση από 14 κλινικές μελέτες με δεδομένα από περισσότερους των 4700 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη ή καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις (παχύ έντερο, κολοορθικός, γαστρικός και καρκίνος μαστού) έδειξε ότι οι ασθενείς σε θεραπεία με καπεσιταβίνη οι οποίοι εκδήλωσαν το σύνδρομο χειρός-ποδός (HFS) είχαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εκδήλωσαν το HFS: διάμεση συνολική επιβίωση 1100 μέρες (95% CI 1007, 1200) έναντι 691 μέρες (95% CI 638, 754) με λόγο επικινδυνότητας 0,61 (95% CI 0,56 , 0,66).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Xeloda σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης έχει αξιολογηθεί σε εύρος δόσεων από 502-3514 mg/m²/ημέρα. Οι παράμετροι της καπεσιταβίνης, της 5-δεοξυ-5-φθοριοκυτιδίνης (5'-DFCR) και της 5-δεοξυ-5-φθοριουριδίνης (5'-DFUR) που μετρήθηκαν τις ημέρες 1 και 14 ήταν παρόμοιες. Η AUC του 5-FU ήταν 30-35% υψηλότερη την 14η ημέρα. Μείωση της δόσης της καπεσιταβίνης

μειώνει τη συστηματική έκθεση στο 5-FU περισσότερο από αναλογικά της δόσης λόγω της μη-γραμμικής φαρμακοκινητικής του δραστικού μεταβολίτη.

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση, η καπεσιταβίνη απορροφάται ταχέως και εκτενώς, με επακόλουθη εκτεταμένη μετατροπή στους μεταβολίτες, 5'-DFCR και 5'-DFUR. Η χορήγηση με τροφή ελαττώνει το ρυθμό της απορρόφησης της καπεσιταβίνης αλλά έχει ως αποτέλεσμα μία ελάσσονα μόνο επίδραση στην επιφάνεια της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της 5'-DFUR και της AUC του παραγόμενου μεταβολίτη 5-FU. Μετά από χορήγηση της δόσης 1250 mg/m² την 14η ημέρα με χορήγηση μετά τη λήψη τροφής, οι κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max} σε μg/mL) για την καπεσιταβίνη, το 5'-DFCR, το 5'-DFUR, το 5-FU και το FBAL ήταν 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 και 5.46 αντίστοιχα. Ο χρόνος επίτευξης των κορυφαίων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (T_{max} σε ώρες) ήταν 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 και 3.34. Οι τιμές $AUC_{0-\infty}$ σε μg·h/mL ήταν 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 και 36.3.

Κατανομή

In vitro μελέτες σε ανθρώπινο πλάσμα προσδιόρισαν ότι η καπεσιταβίνη, το 5'-DFCR, το 5'-DFUR και το 5-FU συνδέονται κατά 54%, 10%, 62% και 10% με πρωτεΐνες, κυρίως με την λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η καπεσιταβίνη μεταβολίζεται αρχικά από την ηπατική καρβοξυλεστεράση σε 5' -DFCR, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε 5' -DFUR από την κυτιδινική αμινάση, που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ και στους νεοπλασματικούς ιστούς. Περαιτέρω καταλυτική ενεργοποίηση της 5'-DFUR παρατηρείται στη συνέχεια, από τη θυμιδινική φωσφορυλάση (ThyPase). Τα ένζυμα που συμμετέχουν στην καταλυτική ενεργοποίηση ανευρίσκονται σε ιστούς όγκων αλλά επίσης και σε υγιείς ιστούς εάν και συνήθως σε χαμηλότερα επίπεδα. Η αλληλουχία της ενζυματικής βιολογικής μετατροπής της καπεσιταβίνης σε 5-FU οδηγεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις εντός των νεοπλασματικών ιστών. Στην περίπτωση των όγκων παχέος εντέρου, η παραγωγή 5-FU εμφανίζεται να εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα στηρικτικά κύτταρα των όγκων. Μετά την από στόματος χορήγηση της καπεσιταβίνης σε ασθενείς με όγκο του παχέος εντέρου, ο λόγος της συγκέντρωσης 5-FU σε όγκους παχέος εντέρου προς γειτονικούς ιστούς ήταν 3,2 (κυμάνθηκε από 0,9 σε 8,0). Ο λόγος της συγκέντρωσης του 5-FU στον όγκο προς το πλάσμα ήταν 21,4 (κυμάνθηκε από 3,9 σε 59,9 n=8), ενώ ο λόγος της συγκέντρωσής του σε υγιείς ιστούς προς πλάσμα ήταν 8,9 (κυμάνθηκε από 3,0 σε 25,8, n=8). Η δράση της θυμιδινικής φωσφορυλάσης μετρήθηκε και βρέθηκε να είναι 4 φορές μεγαλύτερη σε πρωτοπαθή όγκο παχέος εντέρου από ότι σε γειτονικό φυσιολογικό ιστό. Σύμφωνα με ανοσοϊστοχημικές μελέτες, η φωσφορυλάση της θυμιδίνης εμφανίζεται να εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα στηρικτικά καρκινικά κύτταρα.

Η 5-FU καταβολίζεται περαιτέρω από το ένζυμο αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) στην πολύ λιγότερο τοξική διυδρο-5-φθοριοουρακίλη (FUH₂). Η διυδροπυριμιδινάση διασπά τον δακτύλιο πυριμιδίνης σε 5-φθοριο-ουρεΐδοπροπιονικό οξύ (FUPA). Τελικά, η β-ουρεΐδο-προπιονάση διασπά το FUPA σε α-φθοριο-β-αλανίνη (FBAL) η οποία αποβάλλεται με τα ούρα. Η δράση της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD) αποτελεί το στάδιο περιορισμού της ταχύτητας καταβολισμού. Ανεπάρκεια της DPD μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της καπεσιταβίνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής ($t_{1/2}$ σε ώρες) της καπεσιταβίνης, του 5' -DFCR, του 5' -DFUR, του 5-FU και του FBAL ήταν 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 και 3.23 αντίστοιχα. Η καπεσιταβίνη και οι μεταβολίτες της απομακρύνονται κυρίως με αποβολή στα ούρα. Ποσοστό 95,5% της χορηγούμενης δόσης της καπεσιταβίνης ανακτάται στα ούρα. Η απέκκριση δια των κοπράνων είναι αμελητέα (2,6%). Ο κύριος μεταβολίτης που απεκκρίνεται στα ούρα είναι το FBAL, το οποίο αντιπροσωπεύει το 57% της χορηγούμενης δόσης. Περίπου 3% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα αμετάβλητη.

Θεραπεία συνδυασμού

Μελέτες φάσης I με αντικείμενο την αξιολόγηση της επίδρασης της καπεσιταβίνης στη φαρμακοκινητική είτε της ντοσεταξέλης είτε της πακλιταξέλης και αντίστροφα, δεν έδειξαν καμία επίδραση της καπεσιταβίνης στη φαρμακοκινητική της ντοσεταξέλης ή πακλιταξέλης (C_{max} και AUC) και καμία επίδραση της ντοσεταξέλης ή της πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική του 5' - DFUR.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Διενεργήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού 505 ασθενών με κολοορθικό καρκίνο κατόπιν αγωγής με καπεσιταβίνη που έλαβαν δόση 1250 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Το γένος, η παρουσία ή απουσία ηπατικής μετάστασης πριν την έναρξη της αγωγής, το επίπεδο απόδοσης κατά Karnofsky (Karnofsky Performance Status), η ολική χολερυθρίνη, η λευκωματίνη ορού, η ASAT και ALAT δεν είχαν καμία στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των 5'-DFUR, 5-FU και FBAL.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια λόγω ηπατικών μεταστάσεων. Σύμφωνα με μία φαρμακοκινητική μελέτη, σε καρκινοπαθείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, λόγω ηπατικών μεταστάσεων, η βιοδιαθεσιμότητα της καπεσιταβίνης και η έκθεση στην 5-FU μπορεί να αυξηθούν συγκριτικά με αυτές των ασθενών χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Με βάση μία φαρμακοκινητική μελέτη σε καρκινοπαθείς ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, δεν υπάρχει καμία ένδειξη για επίδραση της κάθαρσης της κρεατινίνης στη φαρμακοκινητική του αμετάβλητου φαρμάκου και της 5-FU. Βρέθηκε ότι η κάθαρση της κρεατινίνης επηρεάζει τη συστηματική έκθεση στην 5'-DFUR (35% αύξηση της AUC όταν η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται κατά 50%) και στην FBAL (114% αύξηση στην AUC όταν η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται κατά 50%). Ο FBAL είναι ένας μεταβολίτης χωρίς αντιυπερπλαστική δραστηριότητα.

Ηλικιωμένοι. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ο οποίος περιελάμβανε ασθενείς με μεγάλο εύρος ηλικιών (27 μέχρι 86 ετών) και περιελάμβανε 234 (46%) ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 65 ετών, η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του 5'-DFUR και του 5-FU. Η AUC του FBAL αυξήθηκε με την ηλικία (20% αύξηση της ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα 15% αύξηση στην AUC του FBAL). Αυτή η αύξηση οφείλεται πιθανότατα σε μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας.

Φυλετικοί παράγοντες. Κατόπιν από στόματος χορήγησης 825 mg/m² καπεσιταβίνη δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες, οι Ιάπωνες ασθενείς (n=18) είχαν περίπου κατά 36% χαμηλότερη C_{max} και κατά 24% χαμηλότερη AUC για την καπεσιταβίνη από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς (n=22). Οι Ιάπωνες ασθενείς επίσης, είχαν περίπου κατά 25% χαμηλότερη C_{max} και κατά 34% χαμηλότερη AUC για την FBAL από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών είναι άγνωστη. Δεν σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές κατά την έκθεση σε άλλους μεταβολίτες (5'-DFCR, 5'-DFUR και 5-FU).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων, ημερήσια από στόματος χορήγηση καπεσιταβίνης σε πιθήκους cynomolgus και σε ποντίκια προκάλεσε τοξικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό, λεμφικό και αιμοποιητικό σύστημα, τυπικές των φθοριοπυριμιδινών. Αυτές οι τοξικές επιδράσεις, ήταν αναστρέψιμες. Παρατηρήθηκε δερματική τοξικότητα χαρακτηριζόμενη από εκφυλιστικές/παλινδρομικές αλλαγές, με την καπεσιταβίνη. Η καπεσιταβίνη στερούνταν ηπατικής τοξικότητας και τοξικότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Καρδιαγγειακή τοξικότητα (π.χ. παράταση διαστημάτων PR-και QT-) ήταν ανιχνεύσιμη σε πιθήκους μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (100 mg/kg) αλλά όχι μετά από επανειλημμένες από στόματος χορηγούμενες δόσεις (1379 mg/m² την ημέρα).

Μία μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε μύες δεν παρείχε καμία απόδειξη καρκινογένεσης της καπεσιταβίνης.

Κατά τη διάρκεια καθιερωμένων μελετών γονιμότητας, παρατηρήθηκε βλάβη στη γονιμότητα θηλυκών ποντικών που έλαβαν καπεσιταβίνη. Παρόλα αυτά, αυτή η επίδραση ήταν αναστρέψιμη μετά από μία περίοδο χωρίς τη λήψη φαρμάκου. Επιπροσθέτως, κατά τη διάρκεια της 13ης εβδομάδας της μελέτης, εμφανίστηκαν ατροφικές και εκφυλιστικές μεταβολές σε αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών ποντικών. Ωστόσο, αυτά τα φαινόμενα ήταν αναστρέψιμα μετά από μία περίοδο χωρίς τη λήψη του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στην εμβρυϊκή απορρόφηση και τερατογένεση. Στους πιθήκους, παρατηρήθηκε αποβολή και εμβρυϊκή θνησιμότητα σε υψηλές δόσεις, αλλά δεν υπήρχε καμία απόδειξη τερατογένεσης.

Η καπεσιταβίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτήρια (δοκιμασία Ames) ή κύτταρα θηλαστικών (δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης V79/HPRT σε Κινέζικα hamster) *in vitro*. Παρ' όλα αυτά, παρομοίως με άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα (δηλ. 5-FU), η καπεσιταβίνη ήταν κλαστογονική στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα (*in vitro*) και εμφανίστηκε μία θετική τάση σε δοκιμασίες micronucleus στο μυελό των οστών ποντικών (*in vivo*).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

άνδρη λακτόζη,
νατριούχος κροσκαρμελλόζη,
υπρομελλόζη (3 mPa.s),
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου:

υπρομελλόζη,
διοξείδιο τιτανίου,
κίτρινο οξείδιο σιδήρου,
κόκκινο οξείδιο σιδήρου,
τάλκης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C, να φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (6 κυψέλες των 10 δισκίων)

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία των 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (12 κυψέλες των 10 δισκίων)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να ακολουθούνται διαδικασίες για ασφαλή χειρισμό κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Φεβρουαρίου 2001

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Φεβρουαρίου 2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Γερμανία

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει άνυδρη λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C, να φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/163/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xeloda 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει άνυδρη λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C, να φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/163/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗΛΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

xeloda 500 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 4).

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xeloda και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xeloda
3. Πώς να πάρετε το Xeloda
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xeloda
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xeloda και ποια είναι η χρήση του

Το Xeloda ανήκει στην ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται “κυτταροστατικά φάρμακα”, τα οποία σταματούν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Το Xeloda περιέχει καπεσιταβίνη, η οποία δεν είναι η ίδια κυτταροστατικό φάρμακο. Μόνο κατόπιν απορρόφησής της από το σώμα μετατρέπεται σε ένα δραστικό αντικαρκινικό φάρμακο (περισσότερο στους καρκινικούς ιστούς απ’ ό,τι στους φυσιολογικούς ιστούς).

Το Xeloda χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρκίνων του παχέος εντέρου, του ορθού, του στομάχου ή του μαστού.

Επιπρόσθετα, το Xeloda χρησιμοποιείται για την πρόληψη της επανεμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου κατόπιν ριζικής χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου.

Το Xeloda μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xeloda

Μην πάρετε το Xeloda:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην καπεσιταβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας, αν γνωρίζετε ότι έχετε μία αλλεργία ή υπερευαισθησία στο φάρμακο αυτό,
- εάν προηγουμένως είχατε σοβαρές αντιδράσεις στη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη (ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων όπως η φθοριουρακίλη),
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε,
- εάν έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων στο αίμα (λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία),
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα ή προβλήματα με τους νεφρούς σας,
- εάν γνωρίζετε ότι δεν έχετε καμία δράση του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) (πλήρης ανεπάρκεια της DPD),

- εάν τώρα λαμβάνετε θεραπεία ή έχετε λάβει θεραπεία τις τελευταίες 4 εβδομάδες με brivudine ως μέρος της θεραπείας για τον έρπητα ζωστήρα (ανεμοβλογιά ή έρπητας).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xeloda

- εάν γνωρίζετε ότι έχετε μερική ανεπάρκεια της δράσης του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD)
- εάν έχετε ένα μέλος της οικογένειας που έχει μερική ή πλήρη ανεπάρκεια του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD)
- εάν έχετε ηπατικές ή νεφρικές ασθένειες
- εάν έχετε ή είχατε καρδιολογικά προβλήματα (για παράδειγμα μία καρδιακή αρρυθμία ή πόνους στον θώρακα, στο σαγόι και την πλάτη, που προέρχονται από φυσική προσπάθεια και λόγω των προβλημάτων με τη ροή του αίματος προς την καρδιά)
- εάν έχετε ασθένειες στον εγκέφαλο (για παράδειγμα καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο, ή βλάβη των νεύρων (νευροπάθεια)
- εάν έχετε διαταραχές του ισοζυγίου του ασβεστίου (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος)
- εάν έχετε διαβήτη
- εάν αποβάλλετε την τροφή ή το νερό από το σώμα σας εξαιτίας σοβαρής ναυτίας και εμέτου
- εάν έχετε διάρροια
- εάν είστε αφυδατωμένος/η ή αφυδατώνεστε
- εάν έχετε ανισορροπίες των ιόντων στο αίμα σας (διαταραχές ηλεκτρολυτών, που φαίνονται στις εξετάσεις)
- εάν έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων, καθώς ενδέχεται να χρειαστείτε επιπρόσθετη παρακολούθηση των ματιών σας
- εάν έχετε σοβαρή δερματική αντίδραση.

Ανεπάρκεια της DPD

Η ανεπάρκεια της DPD είναι μία γενετική κατάσταση, η οποία δε σχετίζεται συνήθως με προβλήματα υγείας, εκτός αν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα. Εάν έχετε ανεπάρκεια της DPD και πάρετε Xeloda, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (που αναφέρονται στην παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται να ελέγξετε για ανεπάρκεια της DPD πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν έχετε καθόλου δραστηριότητα του ενζύμου δε θα πρέπει να πάρετε το Xeloda. Εάν έχετε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα (μερική ανεπάρκεια) ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μειωμένη δόση. Εάν έχετε αρνητικά αποτελέσματα ελέγχου για ανεπάρκεια της DPD, ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Xeloda δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους. Μην δίνετε Xeloda σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xeloda

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, διότι η λήψη περισσότερων του ενός φαρμάκου ταυτόχρονα μπορεί να ενισχύσει ή να εξασθενήσει τη δράση των φαρμάκων.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε brivudine (ένα αντιϊκό φάρμακο για τη θεραπεία του έρπητα ή της ανεμοβλογιάς) ταυτόχρονα με θεραπεία με καπεσιταβίνη (συμπεριλαμβανομένων οποιωνδήποτε περιόδων διακοπής, όταν δε λαμβάνετε δισκία καπεσιταβίνης).

Εάν έχετε λάβει brivudine θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της brivudine, πριν από την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη. Βλέπε επίσης παράγραφο «Μην πάρετε το Xeloda».

Επιπλέον, πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- για την ουρική αρθρίτιδα (αλλοπουρινόλη),
- αντιπηκτικά φάρμακα (κουμαρίνη, βαρφαρίνη),
- φάρμακα για σπασμούς ή τρόμο (φαινοτοΐνη),
- ιντερφερόνη άλφα,
- ακτινοθεραπεία και ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (φυλλινικό οξύ, οξαλιπλατίνη, bevacizumab, σισπλατίνη, ιρινοτεκάνη),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος.

Xeloda με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να παίρνετε το Xeloda όχι αργότερα από 30 λεπτά μετά από τα γεύματα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να παίρνετε Xeloda εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε. Δεν πρέπει να θηλάζετε εάν παίρνετε Xeloda και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xeloda και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση. Εάν είστε άνδρας ασθενής και η γυναίκα σύντροφός σας θα μπορούσε να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xeloda και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Xeloda μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη, ναυτία ή κούραση. Είναι επομένως πιθανό να επηρεάσει το Xeloda την ικανότητά σας στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων.

Το Xeloda περιέχει άνυδρη λακτόζη

Εάν έχετε ενημερωθεί από το γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Xeloda περιέχει νάτριο

Το Xeloda περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Xeloda

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Xeloda θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει μία δόση και ένα σχήμα αγωγής το οποίο είναι κατάλληλο για σας. Η δόση του Xeloda καθορίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματός σας. Αυτό υπολογίζεται από το ύψος και το βάρος σας. Η συνήθης δόση για ενήλικες είναι 1250 mg/m² επιφάνειας σώματος λαμβανόμενη δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ). Εδώ παρατίθενται δύο παραδείγματα: ένα άτομο με βάρος 64 κιλά και ύψος 1,64 m έχει επιφάνεια σώματος 1,7 m² και θα πρέπει να παίρνει 4 δισκία των 500 mg και 1 δισκίο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Ένα άτομο με βάρος 80 κιλά και ύψος 1,80 m έχει επιφάνεια σώματος 2,00 m² και θα πρέπει να παίρνει 5 δισκία των 500 mg δύο φορές ημερησίως.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το ποια δόση χρειάζεται να πάρετε, πότε να την πάρετε και για πόσο χρονικό διάστημα χρειάζεται να την πάρετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε ένα συνδυασμό δισκίων των 150 mg και των 500 mg για κάθε δόση.

- Να παίρνετε τα δισκία **πρωί και βράδυ**, όπως έχουν συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας.
- Να παίρνετε τα δισκία εντός **30 λεπτών μετά από το τέλος ενός γεύματος** (πρωινό και δείπνο) **και να τα καταπίνετε ολόκληρα με νερό. Μη θρυμματίζετε ή κόβετε τα δισκία. Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία Xeloda ολόκληρα, ενημερώστε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.**
- Είναι σημαντικό να παίρνετε όλο το φάρμακό σας όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας.

Τα δισκία Xeloda λαμβάνονται συνήθως για 14 ημέρες ακολουθούμενα από μία 7-ήμερη περίοδο διακοπής (όταν δεν λαμβάνονται δισκία). Αυτή η περίοδος 21 ημερών είναι ένας θεραπευτικός κύκλος.

Σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα η συνήθης δόση για ενήλικες μπορεί να είναι μικρότερη από 1250 mg/m² επιφάνειας σώματος, και μπορεί να χρειαστεί να πάρετε τα δισκία σε διαφορετική χρονική περίοδο (πχ. κάθε ημέρα, χωρίς περίοδο διακοπής).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xeloda από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xeloda από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό σας άμεσα πριν πάρετε την επόμενη δόση.

Μπορείτε να έχετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες εάν πάρετε πολύ μεγαλύτερη δόση καπεσιταβίνης από την κανονική: αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος), διάρροια, φλεγμονή ή εξέλκωση του εντέρου ή του στόματος, πόνο ή αιμορραγία από το έντερο ή το στομάχι ή καταστολή του μυελού των οστών (μείωση ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος). Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xeloda

Μην πάρετε καθόλου τη δόση που ξεχάσατε. Μην διπλασιάσετε την επόμενη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντ' αυτού, συνεχίστε το κανονικό δοσολογικό σας σχήμα και ελέγξτε το με το γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xeloda

Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες όταν σταματήσει η αγωγή με καπεσιταβίνη. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείτε κουμαρινικά αντιπηκτικά (που περιέχουν π.χ. phenprocoumon), η διακοπή της καπεσιταβίνης μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης του αντιπηκτικού από το γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Xeloda αμέσως και επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποιο από αυτά τα συμπτώματα:

- **Διάρροια:** εάν έχετε μία αύξηση 4 ή περισσότερων κενώσεων του εντέρου συγκριτικά με τις φυσιολογικές κινήσεις του εντέρου κάθε ημέρα ή διάρροια τη νύχτα.
- **Έμετος:** εάν κάνετε έμετο περισσότερο από μία φορά σε περίοδο ενός 24ώρου.
- **Ναυτία:** εάν χάσετε την όρεξή σας και η ποσότητα τροφής που τρώτε καθημερινά είναι πολύ λιγότερη από τη συνηθισμένη.
- **Στοματίτιδα:** εάν έχετε πόνο, κοκκινίλα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα και/ή στον λαιμό σας.

- **Δερματική αντίδραση χειρός-ποδός:** εάν έχετε πόνο, πρήξιμο, κοκκινίλα ή μυρμήγκιασμα στα χέρια και/ή στα πόδια.
- **Πυρετό:** εάν έχετε θερμοκρασία 38° C ή μεγαλύτερη.
- **Λοίμωξη:** εάν παρατηρήσετε σημάδια λοίμωξης που προκαλείται από βακτήρια ή ιούς, ή άλλους οργανισμούς.
- **Πόνος στο θώρακα:** εάν εμφανίσετε πόνο που εντοπίζεται στο κέντρο του θώρακα, ιδιαίτερα εάν αυτό συμβεί κατά τη διάρκεια άσκησης.
- **Σύνδρομο Steven-Johnson:** εάν εκδηλώσετε επώδυνο ερυθρό ή μωβ εξάνθημα το οποίο επεκτείνεται και φλύκταινες και/ή άλλες αλλοιώσεις ξεκινούν να εμφανίζονται στο βλεννογόνο υμένα (π.χ. στόμα και χείλη), ιδιαίτερα εάν είχατε προηγουμένως ευαισθησία στο φως, λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα) και/ή πυρετό.
- **Αγγειοοίδημα:** Αναζητήστε άμεσα ιατρική συμβουλή σε περίπτωση που παρατηρήσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα - ενδέχεται να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση: οίδημα κυρίως στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον λαιμό το οποίο δυσχεραίνει την κατάποση ή την αναπνοή, κνησμός και εξανθήματα. Τα παραπάνω μπορεί να αποτελούν ένδειξη αγγειοοιδήματος.

Εάν διαπιστωθούν νωρίς, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως βελτιώνονται μέσα σε 2 με 3 ημέρες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Εάν, ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνεχιστούν, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να ξαναρχίσετε την αγωγή σε χαμηλότερη δόση.

Εάν εμφανιστεί σοβαρή στοματίτιδα (πληγές στο στόμα και/ή στο λαιμό σας), φλεγμονή του βλεννογόνου, διάρροια, ουδετεροπενία (αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων) ή νευροτοξικότητα κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας, μπορεί να εμπλέκεται ανεπάρκεια της DPD (βλ. Παράγραφο 2: Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Η δερματική αντίδραση χειρός-ποδός μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των δακτυλικών αποτυπωμάτων, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ταυτοποίησή σας κατά τη σάρωση των δακτυλικών αποτυπωμάτων.

Εκτός από τα παραπάνω, όταν το Xeloda χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι δυνατό να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα είναι:

- κοιλιακό άλγος
- εξάνθημα, ξηρό δέρμα ή φαγούρα στο δέρμα
- κούραση
- απώλεια όρεξης (ανορεξία)

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να γίνουν σοβαρές. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό **πάντα να επικοινωνείτε αμέσως με το γιατρό σας** μόλις αρχίζει να εμφανίζεται μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να μειώσετε τη δόση και/ή να διακόψετε προσωρινά την αγωγή με το Xeloda. Αυτό θα βοηθήσει στο να μειωθεί η πιθανότητα μία ανεπιθύμητη ενέργεια να συνεχιστεί ή να γίνει σοβαρή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνουν:

- μειώσεις στον αριθμό των λευκοκυττάρων ή των ερυθροκυττάρων (παρατηρείται στις εξετάσεις)
- αφυδάτωση, απώλεια βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη
- κεφαλαλγία, υπνηλία, ζάλη, μη φυσιολογική αίσθηση του δέρματος (μούδιασμα ή αίσθημα καύσου), αλλαγές της γεύσης
- ερεθισμός του οφθαλμού, αυξημένα δάκρυα, ερυθρότητα του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- φλεγμονή των φλεβών (θρομβοφλεβίτιδα)
- δυσκολία στην αναπνοή, αιμορραγία από τη μύτη, βήχας, ρινική καταρροή
- απλός έρπης ή άλλες λοιμώξεις του έρπητα
- λοιμώξεις των πνευμόνων ή του αναπνευστικού συστήματος (π.χ. πνευμονία ή βρογχίτιδα)
- αιμορραγία από το έντερο, δυσκοιλιότητα, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα, δυσπεψία, υπερβολικό φούσκωμα, ξηροστομία
- δερματικό εξάνθημα, απώλεια μαλλιών (αλωπεκία), ερυθρότητα του δέρματος, ξηροδερμία, φαγούρα (κνησμός), αποχρωματισμός του δέρματος, απώλεια δέρματος, φλεγμονή του δέρματος, διαταραχή των νυχιών
- πόνος στις αρθρώσεις, ή στα άκρα, στο στήθος ή στην πλάτη
- πυρετός, πρήξιμο των άκρων, αίσθημα αδιαθεσίας
- προβλήματα με τη λειτουργία του ήπατος (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος) και αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (εκκρίνεται στο ήπαρ)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα) περιλαμβάνουν:

- λοίμωξη του αίματος, ουρολοίμωξη, λοίμωξη του δέρματος, λοιμώξεις της μύτης και του λαιμού, μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων εκείνων του στόματος), γρίπη, γαστρεντερίτιδα, οδοντικό απόστημα
- εξογκώματα κάτω από το δέρμα (λίπωμα)
- μειώσεις στα κύτταρα του αίματος συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, λέπτυνση του αίματος (φαίνεται στις εξετάσεις)
- αλλεργία
- διαβήτης, μείωση του καλίου στο αίμα, υποσιτισμός, αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος
- συγγενική κατάσταση, κρίσεις πανικού, καταθλιπτική διάθεση, μειωμένη γενετήσια ορμή
- δυσκολία στην ομιλία, διαταραχή της μνήμης, απώλεια συντονισμού των κινήσεων, διαταραχή ισορροπίας, λιποθυμία, βλάβη των νεύρων (νευροπάθεια) και προβλήματα με την αίσθηση θολή ή διπλή όραση
- ίλιγγος, πόνος στο αυτί
- καρδιακή αρρυθμία και αίσθημα παλμών (αρρυθμίες), πόνος στο στήθος και καρδιακή προσβολή (έμφραγμα)
- θρόμβοι αίματος στις εν τω βάθει φλέβες, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις, κρύα άκρα, μοβ κηλίδες στο δέρμα
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή), κατάρρευση πνεύμονα, βήχας με αίμα, άσθμα, δύσπνοια στην κόπωση
- απόφραξη εντέρου, συλλογή υγρού στην κοιλιά, φλεγμονή του λεπτού ή του παχέος εντέρου, του στομάχου ή του οισοφάγου, πόνος στο κάτω μέρος της κοιλιάς, κοιλιακή δυσφορία, αίσθημα καύσου (αντιρροή της τροφής από το στομάχι), αίμα στα κόπρανα
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών)
- δερματικό έλκος και φλύκταινα, αντίδραση του δέρματος με το ηλιακό φως, ερυθρότητα στις παλάμες, πρήξιμο ή πόνος στο πρόσωπο
- οίδημα στις αρθρώσεις ή δυσκαμψία, πόνος στα οστά, μυϊκή αδυναμία ή δυσκαμψία
- συλλογή υγρού στους νεφρούς, αυξημένη συχνότητα ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, ακράτεια, αίμα στα ούρα, αύξηση της κρεατινίνης στο αίμα (ένδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας)
- ασυνήθιστη αιμορραγία από τον κόλπο
- πρήξιμο (οίδημα), ρίγη

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) περιλαμβάνουν:

- στένωση ή απόφραξη του δακρυϊκού πόρου (στένωση δακρυϊκού πόρου)
- ηπατική ανεπάρκεια
- φλεγμονή που οδηγεί σε δυσλειτουργία ή απόφραξη στην έκκριση της χολής (χολοστατική ηπατίτιδα)
- συγκεκριμένες αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (επιμήκυνση QT)
- ορισμένες μορφές αρρυθμίας (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, και βραδυκαρδίας)
- φλεγμονή των ματιών που προκαλεί πόνο στα μάτια και, ενδεχομένως, προβλήματα όρασης
- φλεγμονή του δέρματος που προκαλεί κόκκινες λεπιδωτές κηλίδες και οφείλεται σε μία ασθένεια του ανοσοποιητικού συστήματος
- πρήξιμο κυρίως στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον λαιμό, κνησμός και εξανθήματα (αγγειοοίδημα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα) περιλαμβάνουν:

- σοβαρή δερματική αντίδραση, όπως δερματικό εξάνθημα, εξέλκωση και φλύκταινες που μπορεί να περιλαμβάνουν έλκη του στόματος, της μύτης, των γεννητικών οργάνων, των χεριών, των ποδιών και των ματιών (κόκκινα και πρησμένα μάτια)

Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι οι ακόλουθες:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνουν:

- μείωση του νατρίου, του μαγνησίου ή του ασβεστίου στο αίμα, αύξηση του σακχάρου αίματος
- νευρικός πόνος
- ήχος ή βούισμα στα αυτιά (εμβοές), απώλεια της ακοής
- φλεγμονή των φλεβών
- λόξυγκας, αλλαγή στη φωνή
- πόνος ή αλλαγμένη / μη φυσιολογική αίσθηση στο στόμα, πόνος στο σαγόι
- εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκός σπασμός
- δυσκολία στην ούρηση, αίμα ή πρωτεΐνη στα ούρα
- μώλωπες ή αντίδραση στη θέση της ένεσης (που προκαλείται από φάρμακα που δίνονται με ένεση την ίδια περίοδο)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xeloda

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C, να φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xeloda

- Η δραστική ουσία είναι η καπεσιταβίνη.
 - Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνη
 - Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνη
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: άνυδρη λακτόζη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, υπρομελλόζη (3 mPa.s), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο (βλ. παράγραφο 2 «Το Xeloda περιέχει άνυδρη λακτόζη και νάτριο»).
 - Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου, κίτρινο οξείδιο σιδήρου, κόκκινο οξείδιο σιδήρου και τάλκης.

Εμφάνιση του Xeloda και περιεχόμενα της συσκευασίας

Xeloda 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος ανοιχτού ροδακινί, σχήματος αμφίκυρτου, επιμήκους με την εγχάρακτη ένδειξη “150” στη μία πλευρά και “Xeloda” στην άλλη.

Κάθε συσκευασία περιέχει 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (6 κυψέλες των 10 δισκίων).

Xeloda 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χρώματος ροδακινί, σχήματος αμφίκυρτου, επιμήκους με την εγχάρακτη ένδειξη “500” στη μία πλευρά και “Xeloda” στην άλλη.

Κάθε συσκευασία περιέχει 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (12 κυψέλες των 10 δισκίων).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Γερμανία

Παρασκευαστής

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Γερμανία

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(- ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την καπεσιταβίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία σύμφωνα με τα οποία η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ουρακίλης στο αίμα, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση ανεπάρκειας της DPD και επακόλουθη υποδοσολογία της καπεσιταβίνης, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν καπεσιταβίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την (καπεσιταβίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) καπεσιταβίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.