**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Capecitabine / Mylan 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Capecitabine / Mylan 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο.

150 mg δισκία: Δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο χρώματος ανοιχτού ροδακινί,

ωοειδούς σχήματος, με την ένδειξη «150» στη μία πλευρά. Διαστάσεων κατά εκτίμηση 11,4mm x 5.9 mm.

500 mg δισκία: Δισκία, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο χρώματος ροδακινί,

επιμήκη σε σχήμα κάψουλας, με την ένδειξη «500» στη μία πλευρά. Διαστάσεων κατά εκτίμηση 17,1mm x 8,1 mm.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Capecitabine / Mylan ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου ΙΙΙ (στάδιο C κατά Dukes) μετά τη χειρουργική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Capecitabine / Mylan ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Capecitabine / Mylan ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου σε συνδυασμό με σχήμα βασιζόμενο σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Capecitabine / Mylan σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 5.1) ενδείκνυται 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. Το Capecitabine / Mylan ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατόπιν αποτυχίας των ταξανών και χημειοθεραπευτικού σχήματος που περιείχε ανθρακυκλίνη, ή σε ασθενείς στους οποίους δεν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνη.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Capecitabine / Mylan 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 Capecitabine / Mylan 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 δόση έναρξης 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 ΙΙΙ 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 σε συνεχόμενη χορήγηση (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 συνδυασμένο σχήμα δεν έχει επίδραση στη δόση έναρξης της καπεσιταβίνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό

καπεσιταβίνης και cisplatin, 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 oxaliplatin, συνιστάται στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό καπεσιταβίνης και οξαλιπλατίνας. Η συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου ΙΙΙ συνιστάται συνολικά για 6 μήνες.

*Καρκίνος μαστού*

Σε συνδυασμό με docetaxel, η συνιστώμενη δόση έναρξης της καπεσιταβίνης στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού 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, πρέπει να ξεκινάει πριν από τη χορήγηση ντοσεταξέλης σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό καπεσιταβίνης και ντοσεταξέλης.

*Υπολογισμός Δόσεων Capecitabine / Mylan*

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

|  | Επίπεδο δόσης 1250 mg/ m2(δυό φορές ημερησίως) |
| --- | --- |
|  |  Πλήρης δόση1250 mg/m2 | Αριθμός δισκίων150 mg και/ή 500 mgανά χορήγηση(κάθε χορήγηση πρέπει να γίνεταιπρωί και βράδυ) | Μειωμένη Δόση (75%)950 mg/m2 | Μειωμένη Δόση (50%)625 mg/m2 |
| Επιφάνεια Σώματος (m2) | 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 συνήθους και μειωμένης δόσης σύμφωνα με την

 επιφάνεια σώματος με δόση έναρξης καπεσιταβίνης 1000- mg/m2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Επίπεδο Δόσης 1000 mg/m2 (δύο φορές ημερησίως) |
|  | Πλήρης Δόση  1000 mg/m2 | Αριθμός δισκίων150 mg και/ή 500 mgανά χορήγηση(κάθε χορήγηση πρέπει να γίνετα πρωί και βράδυ) | Μειωμένη Δόση (75%)750 mg/m2 |  Μειωμένη Δόση (50%)500 mg/m2 |
| Επιφάνεια Σώματος (m2) | 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 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 3-εβδομάδων ή

 συνεχόμενη θεραπεία)

|  **Βαθμοί Τοξικότητας\*** | **Μεταβολές Δόσης κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού κύκλου** | **Προσαρμογή Δόσης για τον επόμενο κύκλο / δόση** **(% δόσης έναρξης)** |
| --- | --- | --- |
| 1. *Βαθμός 1*
 | Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης | Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης |
| 1. *Βαθμός 2*
 |
| -1η εμφάνιση | Διακόψτε μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1 | 100% |
| -2η εμφάνιση | 75% |
| -3η εμφάνιση | 50% |
| -4η εμφάνιση | Οριστική Διακοπή της αγωγής | Δεν εφαρμόζεται |
| 1. *Βαθμός 3*
 |
| -1η εμφάνιση  | Διακόψτε μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1 | 75% |
| -2η εμφάνιση | 50% |
| -3η εμφάνιση | Οριστική Διακοπή της αγωγής | Δεν εφαρμόζεται |
| 1. *Βαθμός 4*
 |
| -1η εμφάνιση | Διακόψτε οριστικά *ή*Εάνογιατρός θεωρείότι είναι προς όφελος του ασθενούς να συνεχίσει, διακόψτε μέχρι μείωση του βαθμού τοξικότητας σε 0-1 | 50% |
| -2η εμφάνιση | Οριστική Διακοπή  | Δεν εφαρμόζεται |

\*Σύμφωνα με το National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (έκδοση 1) ή the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, 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 X 109 / L και/ή αριθμό θρομβοκυττάρων < 100 Χ 109 / L

πριν την έναρξη της αγωγής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με καπεσιταβίνη. Εάν μη

προγραμματισμένες εργαστηριακές εξετάσεις κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας δείξουν ότι ο αριθμός ουδετερόφιλων μειωθεί κάτω του 1,0 x 109 / L ή ότι ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω των 75 x 109 /L, η θεραπεία με capecitabine θα πρέπει να διακόπτεται.

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

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται ως κύκλος 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 των 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 συνεχόμενα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν η χρησιμοποιείται συνεχόμενα 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 δυσλειτουργία 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] πριν από 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 πριν από 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 πριν την έναρξη της αγωγής. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία πριν από 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 Capecitabine / Mylan θα πρέπει να διακόπτεται. Αυτές οι συστάσεις προσαρμογής δόσης για νεφρική δυσλειτουργία ισχύουν τόσο στη μονοθεραπεία όσο και στη συνδυασμένη θεραπεία (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/m2 δύο φορές ημερησίως). Εάν δεν παρατηρηθεί τοξικότητα σε ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών που λαμβάνουν αγωγή με μειωμένη δόση έναρξης καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, η δόση της καπεσιταβίνης μπορεί να τιτλοποιηθεί προσεκτικά στα 1250 mg/m2 δύο φορές ημερησίως.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της καπεσιταβίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό με ένδειξη καρκίνου του παχέος εντέρου, κολοορθικό, γαστρικό και καρκίνο του μαστού.

*Τρόπος χορήγησης*

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία Capecitabine / Mylan πρέπει να καταπίνονται μαζί με νερό μέσα σε 30 λεπτά μετά το γεύμα.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην φθοριοουρακίλη,
* Ιστορικό σοβαρών και απρόσμενων αντιδράσεων στη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη,
* Σε ασθενείς με γνωστή πλήρη έλλειψη διυδροπυριμιδινικής δεϋδρογενάσης (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),
* Θεραπεία με sorivudine ή με σχετικά χημικά ανάλογα όπως η brivudine (βλ. παράγραφο

 4.5),

* Εάν υπάρχουν αντενδείξεις με οποιαδήποτε από τα φαρμακευτικά προϊόντα που

 χορηγούνται στο σχήμα συνδυασμού, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να

 χρησιμοποιείται.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση* περιλαμβάνει 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 αφυδατωθούν. 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 δυσαπορρόφηση. 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, αδυναμία, 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 φάρμακα. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτεροπαθής λόγω αφυδάτωσης, 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 ελεχθεί οποιοσδήποτε προδιαθεσικός παράγοντας. Οι εφαρμοζόμενες τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να εφαρμόζονται για την προκείμενη ανεπιθύμητη ενέργεια όταν είναι απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.2).

*Σύνδρομο χειρός-ποδός* (hand-foot syndrome) (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/παραισθησία, μυρμηκίαση, ανώδυνο πρήξιμο ή ερύθημα των χεριών και /ή ποδιών και/ή

δυσφορία η οποία δεν επηρεάζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Το επίμονο ή σοβαρό σύνδρομο χειρός-ποδός (βαθμός 2 και άνω) μπορεί τελικά να οδηγήσει σε απώλεια δακτυλικών αποτυπωμάτων που μπορεί να επηρεάσει την ταυτοποίηση του ασθενούς.

Το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 2 ορίζεται ως επώδυνο ερύθημα και πρήξιμο των χεριών και/ή

ποδιών και/ή δυσφορία που επηρεάζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής του ασθενούς.

Το σύνδρομο χειρός-ποδός βαθμού 3 ορίζεται ως απολέπιση, εξέλκωση, φλύκταινες και έντονος

πόνος των χεριών και/ή ποδιών και/ή έντονη δυσφορία που κάνει τον ασθενή ανίκανο να εργαστεί ή να εκτελέσει τις δραστηριότητες της καθημερινής του ζωής. 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 Β6 (πυριδοξίνη) για συμπτωματική ή δευτερογενή 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 καπεσιταβίνη.

*Καρδιοτοξικότητα* η θεραπεία με fluoropyrimidine έχει συσχετιστεί με καρδιοτοξικότητα,

συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου, στηθάγχης, αρρρυθμιών, 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 ριπιδίου, και

βραδυκαρδίας), στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και μυοκαρδιοπάθεια σε

ασθενείς που λάμβαναν καπεσιταβίνη. Επιβάλλεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικών καρδιακών νοσημάτων, αρρυθμιών και στηθάγχης (βλ. παράγραφο 4.8).

*Υπο- ή υπερασβεστιαιμία* έχουν αναφερθεί Yπo- ή Yπερασβεστιαιμία κατά τη διάρκεια αγωγής με

καπεσιταβίνη. Απαιτείται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπο- ή υπερασβεστιαιμία

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

*Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου* σε μία μελέτη φαρμακευτικής 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 2C9 του κυτοχρώματος P450 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).

*Ηπατική δυσλειτουργία* απουσία δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με

ηπατική ανεπάρκεια, η χρήση της καπεσιταβίνης πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή απουσίας ηπατικών μεταστάσεων. Η χορήγηση της καπεσιταβίνης θα πρέπει να διακόπτεται αν εμφανιστούν σχετιζόμενες με την αγωγή αυξήσεις της χολερυθρίνης >3,0 x ULN ή σχετιζόμενες με την αγωγή αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT, AST) >2,5 x ULN. Η αγωγή με μονοθεραπεία καπεσιταβίνης μπορεί να επαναχορηγηθεί όταν η χολερυθρίνη μειωθεί σε ≤3,0 x ULN ή οι ηπατικές αμινοτρανσφεράσες μειωθούν σε ≤2,5 x 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).

*Έλλειψη αφυδρογονάσης της διϋδροπυριμιδίνης (DPD)* Σπανίως, μη αναμενόμενη, σοβαρή τοξικότητα (π.χ. στοματίτιδα, διάρροια, φλεγμονή των βλεννογόνων, ουδετεροπενία και νευροτοξικότητα) σχετιζόμενη με 5-FU έχει αποδοθεί σε ανεπάρκεια δραστικότητας της DPD.

Οι ασθενείς με χαμηλή ή μηδενική δραστηριότητα της DPD, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στην αποδόμηση της fluorouracil, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή, ή θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη fluorouracil. Παρά το γεγονός ότι η ανεπάρκεια της DPD δεν μπορεί να προσδιοριστεί επακριβώς, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ορισμένες ομοζυγοτικές ή ορισμένες συνδυασμένες ετεροζυγοτικές μεταλλάξεις της γονιδιακής θέσης DPYD, που μπορεί να προκαλέσουν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυμικής δραστηριότητας της DPD (όπως προσδιορίζεται από εργαστηριακές αναλύσεις), έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρας τοξικότητας και δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με capecitabine (βλ. παράγραφο 4.3) και δεν έχει αποδειχθεί ασφαλής καμιά δοσολογία για τους ασθενείς με πλήρη απουσία της δραστηριότητας της DPD.

Για τους ασθενείς με μερική έλλειψη της DPD (όπως εκείνοι με ετεροζυγοτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της DPYD) και εφόσον τα οφέλη από τη θεραπεία με capecitabine θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων (λαμβάνοντας υπόψη την καταλληλότητα μιας εναλλακτικής χημειοθεραπευτικής αγωγής με non- fluoropyrimidine), αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με ιδιαίτερη προσοχή και συχνή παρακολούθηση, με προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να προταθεί μια συγκεκριμένη δοσολογία σε ασθενείς με μερική δραστηριότητα της DPD, όπως μπορεί να μετρηθεί με ειδικές δοκιμασίες.

Σε ασθενείς με μη αναγνωρισμένη έλλειψη DPD που έλαβαν θεραπεία με

καπεσιταβίνη, απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες μπορεί να εκδηλωθούν ως

οξεία υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9). Στην περίπτωση βαθμού 2-4 οξείας τοξικότητας, η

θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Θα

πρέπει να εξετάζεται η μόνιμη διακοπή της με βάση την κλινική αξιολόγηση της έναρξης, της διάρκειας και της σοβαρότητας των παρατηρούμενων τοξικοτήτων.

*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 κρίνεται κλινικά αναγκαίο.

*Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις* Η καπεσιταβίνη μπορεί να επάγει σοβαρές δερματικές αντιδράσεις όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και η Toξική Επιδερμική Νεκρόλυση. Το Capecitabine / Mylan θα πρέπει να διακόπτεται oριστικά σε ασθενείς που εκδηλώνουν μία σοβαρή δερματική αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*Υποστρώματα του κυτοχρώματος Ρ-450 2C9*

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

*Αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου*

;Έχουν αναφερθεί διαταραχές των παραμέτρων πήξης και/ή

αιμορραγία σε ασθενείς που λάμβαναν καπεσιταβίνη ταυτόχρονα με αντιπηκτικά κουμαρινικού τύπου όπως η βαρφαρίνη και η φαινπροκουμόνη. 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 ρυθμίζει προς τα κάτωτο ισοένζυμο 2C9, αλλά δεν έχει επίδραση στα ισοένζυμα 1Α2 και 3Α4. 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.

*Φαινυτοΐνη*

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

συγκεντρώσεων φαινυτοΐνης στο πλάσμα.

*Φολινικό οξύ/φολικό οξύ*

Μία μελέτη συνδυασμού με καπεσιταβίνη και φολινικό οξύ υπέδειξε ότι το φολινικό οξύ δεν έχει μείζονα επίδραση στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης και των μεταβολιτών του. Ωστόσο, το φολινικό οξύ έχει επίδραση στη φαρμακοδυναμική της καπεσιταβίνης και η τοξικότητα του μπορεί να ενισχυθεί από το φολινικό 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 συνδυαζόταν με φολινικό οξύ (30 mg δύο φορές ημερησίως από στόματος). Η ενισχυμένη τοξικότητα μπορεί να σχετίζεται με μετάβαση από 5-FU/LV σε ένα σχήμα με καπεσιταβίνη. Ενδέχεται επίσης να σχετίζεται με συμπληρώματα φολικού οξέος για ανεπάρκεια φολικού οξέος, εξαιτίας της ομοιότητας μεταξύ φολινικού οξέος και φολικού οξέος.

*Sorivudine και ανάλογα*

Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ sorivudine και 5-FU, η οποία προέρχεται από την αναστολή της dihydropyrimidine dehydrogenase από την sorivudine. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οδηγεί σε αυξημένη τοξικότητα της φθοριοπυριμιδίνης, είναι δυνητικά θανάσιμη. Έτσι, η καπεσιταβίνη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με sorivudine ή με τα σχετικά χημικά του ανάλογα όπως η brivudine (βλ. παράγραφο 4.3). Θα πρέπει να μεσολαβεί τουλάχιστον μία περίοδος αναμονής 4-εβδομάδων μεταξύ το τέλος της θεραπείας με sorivudine ή με τα σχετικά χημικά του ανάλογα όπως η brivudine και της έναρξης θεραπείας με καπεσιταβίνη.

*Αντιόξινα*

Διερευνήθηκε η επίδραση ενός αντιόξινου που περιέχει magnesium hydroxide και

aluminium hydroxide 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).

*Allopurinol*

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 (3MIU/ 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 διαλλείπον 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.

*Οξαλιπλατίνα*

Δεν εμφανίστηκαν κλινικά σημαντικές διαφοροποιήσεις στην έκθεση της

καπεσιταβίνης ή των μεταβολίτων της, ελεύθερη πλατίνα ή ολική πλατίνα συνέβη όταν η καπεσιταβίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα και bevacizumab.

*Bevacizumab*

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

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 με αναπαραγωγική ικανότητα / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα 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 το κύημα.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία αποτελεσματική μέθοδος

αντισύλληψης.

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 capecitabine εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε θηλάζοντα

θηλυκά ποντικών, βρέθηκαν σημαντικές ποσότητες καπεσιταβίνης και των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της αγωγής με capecitabine.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την capecitabine και τις επιπτώσεις της στη γονιμότητα. Οι μελέτες φάσης 3 της καπεσιταβίνης περιλάμβαναν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρεςμόνο εφόσον είχαν συμφωνήσει να χρησιμοποιήσουν μία αποδεκτή μέθοδο αντισύλληψης για να αποφύγουν την πιθανότητα εγκυμοσύνης 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 μηχανών. 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 σε πληθυσμούς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο και επικουρική θεραπεία σε καρκίνο παχέος εντέρου είναι συγκρίσιμα. Για λεπτομέρειες των κύριων μελετών, συμπεριλαμβανομένων των σχεδιασμών τους και των κύριων αποτελεσμάτων

αποτελεσματικότητας, δείτε την παράγραφο 5.1.

Οι συχνότερα αναφερόμενες και/ή κλινικά σχετιζόμενες με την αγωγή ανεπιθύμητες αντιδράσεις

φαρμάκου (Adverse Drug Reactions, ADRs) ήταν γαστρεντερικές διαταραχές (ιδιαίτερα διάρροια,

ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα), σύνδρομο χειρός-ποδός (παλαμο-πελματιαία

ερυθροδυσαισθησία) κόπωση, εξασθένηση, ανορεξία, καρδιοτοξικότητα, αυξημένη νεφρική

δυσλειτουργία σε αυτούς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία και θρόμβωση/εμβολή.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις Φαρμάκου που θεωρούνται από τον ερευνητή δυνατές, πιθανές 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 αντιδράσεων

φαρμάκου κατά συχνότητα: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000

έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας

συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά

σοβαρότητας.

 *Το Capecitabine / Mylan σε Μονοθεραπεία*

Στον Πίνακα 4 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που σχετίζονται με τη

μονοθεραπεία καπεσιταβίνης σύμφωνα με τη συνολική επίπτωση από την ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων ασφάλειας από τρεις κύριες κλινικές μελέτες όπου συμπεριλαμβάνονται περισσότεροι από 1900 ασθενείς (μελέτες M66001, SO14695, και SO14796).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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 αντιδράσεων φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε

ασθενείς που έχουν λάβει μονοθεραπεία με capecitabine

| **Οργανικό Σύστημα** | **Πολύ Συχνές*****Όλοι οι βαθμοί*** | **Συχνές*****Όλοι οι βαθμοί*** | **Σπάνιες*****Σοβαρές και/ή Απειλητικές για τη ζωή ( βαθμός 3-4 )ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες*** | **Σπάνιες/ Πολύ σπάνιες*****Δεδομένα κατά τη μετεγκριτική περίοδο*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις* | - | Λοίμωξη από ιότου έρπητα,Ρινοφαρυγγίτιδα,Λοίμωξηκατώτερουαναπνευστικού | Σήψη,Ουρολοίμωξη,Κυτταρίτιδα,Αμυγδαλίτιδα,Φαρυγγίτιδα,Καντιντίαση τουστόματος,Γρίπη,Γαστρεντερίτιδα,Μυκητιασικήλοίμωξη,Λοίμωξη,Οδοντικό απόστημα |  |
| *Νεοπλάσματα**καλοήθη,**κακοήθη και μη**καθοριζόμενα (συμπερ/νων κυστών και πολύποδων)* | - | - | Λίπωμα |  |
| *Διαταραχές του**αιμοποιητικού**και του λεμφικού**συστήματος* | - | Ουδετεροπενία ,Αναιμία | Εμπύρετηουδετεροπενία,Πανκυτταροπενία,Κοκκιοκυτταροπενία,Θρομβοκυτταροπενία,Λευκοπενία,Αιμολυτική αναιμία, Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR): Παράταση του χρόνου Προθρομβίνης |  |
| *Διαταραχές του**ανοσοποιητικού**συστήματος* | - | - | Υπερευαισθησία |  |
| *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,Κρίση πανικού,Καταθλιπτική διάθεση,Μειωμένη γενετήσια ορμή  |  |
| *Διαταραχές του**νευρικού**συστήματος*  | - | Κεφαλαλγία, Λήθαργος, Ζάλη,Παραισθησία,Δυσγευσία, | Αφασία,Διαταραχή μνήμης, Αταξία,Συγκοπή, Διαταραχήισορροπίας,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 κερατοειδούς (σπάνιες), κερατίτιδα (σπάνια), στικτή κερατίτιδα (σπάνια)  |
| *Διαταραχές του**ωτός και του**λαβυρίνθου* | - | - | Ίλιγγος,Ωτικό άλγος |  |
| *Καρδιακές**διαταραχές* | - | - | Ασταθής στηθάγχη,Στηθάγχη,Ισχαιμία του μυοκαρδίου,Κολπική μαρμαρυγή,Αρρυθμία, Ταχυκαρδία,Φλεβοκομβική ταχυκαρδία,Αίσθημα παλμών | Κοιλιακή μαρμαρυγή (σπάνια), παράταση διαστήματος QT (σπάνια), Κοιλιακή ταχυκαρδία ‘δίκην ριπιδίου’ (σπάνια), Βραδυκαρδία (σπάνια), Αγγειοσπασμός (σπάνιος)  |
| *Αγγειακές**διαταραχές* | - | Θρομβοφλεβίτιδα | Εν τω βάθει θρόμβωση,Υπέρταση, Πετέχειες,Υπόταση, Έξαψη,Περιφερική ψυχρότητα |  |
| *Διαταραχές του**αναπνευστικού**συστήματος, του**θώρακα και του**μεσοθωρακίου*  | - | Δύσπνοια, Επίσταξη,Βήχας, Ρινόρροια | Πνευμονική εμβολή,Πνευμοθώρακας,Αιμόπτυση, Άσθμα,Δύσπνοια προσπάθειας |  |
| *Διαταραχές του**γαστρεντερικού**συστήματος* | Διάρροια, Έμετος,Ναυτία,Στοματίτιδα,Κοιλιακό άλγος | Γαστρεντερικήαιμορραγία,Δυσκοιλιότητα,Άλγος επιγαστρίου,Δυσπεψία,Μετεωρισμός,Ξηροστομία, | Εντερική απόφραξη,Ασκίτης, Εντερίτιδα,Γαστρίτιδα, Δυσφαγία,Άλγος υπογαστρίου,Οισοφαγίτιδα,Κοιλιακή δυσφορία,Γαστροοισοφαγικήπαλινδρόμηση,Κολίτιδα, Αίμα στα κόπρανα |  |
| *Διαταραχές του**ήπατος και των**χοληφόρων* | - | Υπερχολερυθριναιμία,Διαταραχές τωνδοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας | Ίκτερος | Ηπατική ανεπάρκεια (σπάνια), Χολοστατική ηπατίτιδα (σπάνια) |
| *Διαταραχές του**δέρματος και του**υποδόριου ιστού* | Σύνδρομοπαλαμο-πελματιαίαςερυθροδυσαισθησίας | Εξάνθημα, Αλωπεκία,Ερύθημα, Ξηροδερμία,Κνησμός, Υπέρχρωσηδέρματος,Κηλιδώδες εξάνθημα,Απολέπιση δέρματος,Δερματίτιδα,Διαταραχή χρώσης του δέρματος,Διαταραχή των ονύχων  | Φλύκταινα, Δερματικόέλκος, Εξάνθημα,Κνίδωση, Αντίδρασηφωτοευαισθησίας,Παλαμιαίο ερύθημα,Οίδημα προσώπου,Πορφύρα, Σύνδρομο μετάαπό ακτινοβολία | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος (σπάνια), Σοβαρές αλλεργικές δερματικές αντδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και Τοξική επιδερμική νεκρόλυση (πολύ σπάνια) (βλ. παρ/φο 4,4) |
| *Διαταραχές του**μυοσκελετικού**συστήματος και**του συνδετικού**ιστού* | - | Άλγος των άκρων,Ραχιαλγία,Αρθραλγία | Διόγκωση άρθρωσης,Οστικό άλγος,Άλγος προσώπου,Μυοσκελετικήδυσκαμψία,Μυοσκελετικήαδυναμία |  |
| *Διαταραχές των**νεφρών και των**ουροφόρων οδών* | - | - | Υδρονέφρωση,Ακράτεια ούρων,Αιματουρία, Νυκτουρία, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος |  |
| *Διαταραχές του**αναπαραγωγικού**συστήματος και**του μαστού* | - | - | Κολπική αιμορραγία |  |
| *Γενικές**διαταραχές και**καταστάσεις της**οδού χορήγησης* | Κόπωση,Αδυναμία | Πυρεξία,Περιφερικό οίδημα,Κακουχία,Μη-καρδιακόθωρακικό άλγος | Οίδημα, Κρυάδες,Γριππώδης συνδρομή,Ρίγη, Αυξημένηθερμοκρασία σώματος |  |

\*\* Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το επίμονο ή το σοβαρό σύνδρομο παλαμοφυλαλγίας ερυθροδυσαισθησίας μπορεί τελικά να οδηγήσει σε απώλεια δακτυλικών αποτυπωμάτων (βλ. Παράγραφο 4.4)

*To Capecitabine / Mylan σε θεραπεία συνδυασμού*

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που συσχετίζονται με τη

χορήγηση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις βασισμένες σε δεδομένα ασφάλειας από περισσότερους από 3000 ασθενείς. Οι Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις 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 Αντιδράσεις Φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία καπεσιταβίνης ή αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία με συνδυασμό φαρμακευτικού προϊόντος (στη βιβλιογραφία και/ή αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος).

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

Πίνακας 5: Σύνοψη των σχετιζόμενων Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων 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*****Όλοι οι βαθμοί*** | **Συχνές*****Όλοι οι βαθμοί*** | **Σπάνιες/Πολύ σπάνιες****(*Δεδομένα κατά τη μετεγκριτική περίοδο)*** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Λοιμώξεις και**παρασιτώσεις* | - | Έρπης ζωστήρας,Ουρολοίμωξη, Στοματικήκαντιντίαση, Λοίμωξη τουανώτερου αναπνευστικούσυστήματος, 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, Υπασβεστιαιμία,Υπεργλυκαιμία |  |
| *Ψυχιατρικές**διαταραχές* | -  | Διαταραχή ύπνου, Άγχος |  |
| *Διαταραχές του**νευρικού**συστήματος* | Παραισθησία, Δυσαισθησία,Περιφερική νευροπάθεια,Περιφερική αισθητικήνευροπάθεια, Δυσγευσία,Κεφαλαλγία | Νευροτοξικότητα, Τρόμος,Νευραλγία, ΑντίδρασηΥπερευαισθησίας, Υπαισθησία |  |
|  *Οφθαλμικές**διαταραχές* | Αυξημένη δακρύρροια | Οπτικές Διαταραχές,Ξηροφθαλμία, Πόνος του οφθαλμού, Οπτική δυσλειτουργία, Όραση θαμπή |  |
| *Διαταραχές του**ωτός και του λαβυρίνθου* | - | Εμβοές, Βαρηκοΐα  |  |
| *Καρδιακές**διαταραχές* | - | Κολπική μαρμαρυγή,Ισχαιμία του μυοκαρδίου/έμφραγμα |  |
| *Αγγειακές**διαταραχές* | Οίδημα κάτω άκρου,Υπέρταση, Εμβολή και Θρόμβωση | Αναψοκοκκίνισμα, Υπόταση,Υπερτασική κρίση, Έξαψη,Φλεβίτιδα |  |
| *Διαταραχές του**Αναπνευστικού, του**θώρακα και του**μεσοθωρακίου* | Πονόλαιμος,Δυσαισθησία φάρυγγα | Λόξυγκας,Φαρυγγολαρυγγικό άλγος,Δυσφωνία |  |
| *Διαταραχές του**γαστρεντερικού**συστήματος* | Δυσκοιλιότητα,Δυσπεψία | Αιμορραγία του ανώτερουγαστρεντερικού,Στοματική εξέλκωση, Γαστρίτιδα, , Διάτασηκοιλίας, Γαστροοισοφαγικήπαλινδρόμηση, Άλγος στόματος, Δυσφαγία,Αιμορραγία Ορθού, Άλγοςυπογαστρίου,Στοματική δυσαισθησία,Στοματική παραισθησία,Στοματική Υπαισθησία,Κοιλιακή δυσφορία |  |
| *Διαταραχές του**ήπατος και των**χοληφόρων* | - | Μη φυσιολογική ηπατικήλειτουργία |  |
| *Διαταραχές του**δέρματος και του**υποδόριου ιστού* | Αλωπεκία,Διαταραχή των ονύχων | Υπεριδρωσία, Ερυθηματώδεςεξάνθημα, Κνίδωση,Νυχτερινές εφιδρώσεις |  |
| *Διαταραχές του**μυοσκελετικού**συστήματος και**του συνδετικού ιστού* | Μυαλγία,Αρθραλγία, Πόνος άκρου | Πόνος γνάθου, Μυϊκοίσπασμοί, Τρισμός, Μυϊκήαδυναμία |  |
| *Διαταραχές των**νεφρών και των**ουροφόρων οδών* | - | Αιματουρία, Πρωτεϊνουρία,Νεφρική κάθαρσηκρεατινίνης μειωμένη, Δυσουρία | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια , δευτεροπαθής κατά την αφυδάτωση (σπάνια) |
| *Γενικές**διαταραχές και**καταστάσεις της**οδού χορήγησης* | Πυρεξία, Αδυναμία,+Λήθαργος, Δυσανεξίαθερμοκρασίας | Φλεγμονή βλεννογόνου,Άλγος άκρου, Άλγος, Ρίγη,Θωρακικό άλγος, Γριππώδηςσυνδρομή, + Πυρετός, Αντίδρασησχετιζόμενη με την έγχυση,Αντίδραση στηθέση ένεσης, Άλγος στοσημείο έγχυσης, Άλγος στη θέση ένεσης |  |
| *Κακώσεις,**δηλητηριάσεις και**επιπλοκές**θεραπευτικών χειρισμών* | - | Μώλωπας  |  |

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*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 όλων των βαθμών σύνδρομο χειρός-ποδός σε μελέτες

μονοθεραπείας με καπεσιταβίνη σε συχνότητα 53% έως 60% (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

ενός μέσου χρόνου 239 ημερών [95% CI 201,288], μετά την έναρξη της θεραπείας με καπεσιταβίνη. Σε όλες τις μελέτες που συνδυάστηκαν, οι παρακάτω συμμεταβλητές ήταν στατιστικά σημαντικές σε σχέση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χειρός-ποδός: η αύξηση της δόσης έναρξης της καπεσιταβίνης (γραμμάρια), η μείωση της αθροιστικής δόσης της καπεσιταβίνης (0,1\*kg), η

αύξηση της σχετικής έντασης της δόσης τις πρώτες 6 εβδομάδες, η αυξημένη διάρκεια της θεραπείας μέσα στη μελέτη (εβδομάδες), η αυξανόμενη ηλικία (με 10 ετή 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 capecitabine έδειξαν ότι σε όλες τις μελέτες που

περιελήφθησαν, οι παρακάτω συμμεταβλητές ήταν στατιστικά σημαντικές σε σχέση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας: η αυξημένη δόση έναρξης καπεσιταβίνης (γραμμάρια), η

αύξηση διάρκειας της θεραπείας μέσα στη μελέτη (εβδομάδες), η αυξανόμενη ηλικία (με 10 ετή διαστήματα), και το φύλο (θηλυκό). Οι παρακάτω συμμεταβλητές ήταν στατιστικά σημαντικές σε σχέση με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας: η αυξημένη αθροιστική δόση καπεσιταβίνης (0,1\*kg) και η αυξημένη σχετική ένταση της δόσης τις πρώτες 6 εβδομάδες.

*Καρδιοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4) :*

Εκτός των Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων Φαρμάκου που περιγράφηκαν στους Πίνακες 4 και 5, οι ακόλουθες Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις 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 μεταστατικό καρκίνο του μαστού): καρδιομυοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος και κοιλιακές έκτακτες συστολές.

*Εγκεφαλοπάθεια:*

Εκτός των Ανεπιθύμητων Αντιδράσεων Φαρμάκου που περιγράφηκαν στους Πίνακες 4 και 5, και βασίστηκαν σε ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων ασφάλειας από 7 κλινικές μελέτες, η

εγκεφαλοπάθεια σχετίστηκε επίσης με τη χρήση της καπεσιταβίνης σε μονοθεραπεία με επίπτωση μικρότερη από 0,1%.

Ιδιαίτερες ομάδες πληθυσμού

*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 capecitabine σε θεραπεία συνδυασμού με ντοσεταξέλη έδειξαν αύξηση στην επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη θεραπεία βαθμών 3 και 4 και σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς <60 ετών. Οι ασθενείς ≥ 60 ετών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη και ντοσεταξέλη είχαν επίσης περισσότερες πρόωρες διακοπές της θεραπείας εξαιτίας

ανεπιθύμητων αντιδράσεων 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 περιελήφθησαν, η αυξανόμενη ηλικία (με 10 ετή διαστήματα) ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με 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

περιελήφθησαν, το θηλυκό φύλο ήταν στατιστικά σημαντικό σε σχέση 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 χωρίς ή με 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 χωρίς ή με 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**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 πρέπει να περιλαμβάνει συνηθισμένες θεραπευτικές και υποστηρικτικές ιατρικές

παρεμβάσεις με στόχο την αντιμετώπιση των κλινικών εκδηλώσεων και την πρόληψη

πιθανών επιπλοκών τους.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτης, Κωδικός ATC: L01B C06

Μηχανισμός δράσης

Η καπεσιταβίνη είναι μία μη-κυτταροτοξική καρβαμιδική φθοριοπυριμιδίνη, η οποία λειτουργεί ως ένας από στόματος χορηγούμενος πρόδρομος της κυτταροτοξικής 5-φθοριοουρακίλης (5-FU). Η capecitabine 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 ρύθμιση προς τα πάνω της δράσης της θυμιδινικής φωσφορυλάσης από την ντοσεταξέλη.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι ο μεταβολισμός του 5-FU στην αναβολική οδό παρεμποδίζει την αντίδραση

μεθυλίωσης του δεοξυουριδιλικού 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 στην 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

Κλινική ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

Καρκίνος του παχέος εντέρου και κολοορθικός καρκίνος:

*Μονοθεραπεία με Capecitabine/Mylan σε επικουρική θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου*

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη φάσης ΙΙΙ κλινική δοκιμή σε ασθενείς

με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου ΙΙΙ (C κατά Dukes) υποστηρίζουν τη χρήση της

καπεσιταβίνης στην επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (Μελέτη XACT,

Μ66001). Σε αυτή τη δοκιμή, 1987 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 για 24 εβδομάδες) ή 5-FU και leucovorin (Σχήμα Mayo Clinic:

20 mg/m2 λευκοβορίνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως ακολουθούμενη από 425 mg/m2 5-FU

χορηγούμενη ταχέως ενδοφλεβίως (bolus), την 1η έως και την 5η 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% C.I. 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% C.I. 0,77 – 1,01, p=0,068) και 0,86 (95% C.I..

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 πολυπαραγοντική ανάλυση Cox , αποδείχθηκε η

ανωτερότητα της καπεσιταβίνης συγκριτικά με την ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU/LV. Οι παρακάτω παράγοντες ήταν

προκαθορισμένοι στο σχεδιασμό της στατιστικής ανάλυσης για να συμπεριληφθούν στο υπόδειγμα:

ηλικία, χρόνος από τη χειρουργική επέμβαση μέχρι την 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% C.I.. 0,739 - 0,976, p = 0,0212), καθώς επίσης και για τη συνολική επιβίωση (λόγος επικινδυνότητας 0,828, 95% C.I. 0,705 - 0,971, p = 0,0203).

*Θεραπεία Συνδυασμού σε επικουρική θεραπεία για καρκίνο παχέος εντέρου*

Τα δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης 3 σε ασθενείς

με σταδίου ΙΙΙ (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 ΙΤΤ, το XELOX έδειξε να είναι σημαντικά ανώτερο του 5-FU/LV (HR=0,80, 95%

C.I=[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 RFS υποστηρίζει αυτά τα

αποτελέσματα με HR 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) για το XELOX έναντι 5-FU/LV. Το

XELOX έδειξε μία τάση ανωτερότητας ως προς τη συνολική επιβίωση (OS) με HR 0,87 (95%

CI=[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 την 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 ΙΤΤ.

*Μονοθεραπεία με Capecitabine / Mylan στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο*

Δεδομένα από δύο ταυτόσημα σχεδιασμένες, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες φάσης ΙΙΙ

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 capecitabine (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 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 ΙΙΙ (ΝΟ16966)

υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα ή σε συνδυσμό 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 επόμενο 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. Βλέπε τον πίνακα 7 για τα σχήματα θεραπείας.

Πίνακας 6: Σχήματα Θεραπείας στη Μελέτη NO16966 (mCRC):

|  | **Treatment** | **Starting Dose** | **Schedule** |
| --- | --- | --- | --- |
| FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 + Bevacizumab | Oxaliplatin | 85 mg/m2 IV 2 ώρες | Oxaliplatin την Ημέρα 1, κάθε 2εβδομάδεςLeucovorin τις Ημέρες 1 και 2, κάθε2 εβδομάδες5-fluorouracil IV bolus/έγχυση, τοκάθενα τις Ημέρες 1 και 2, κάθε 2 εβδομάδες |
| Leucovorin | 200 mg/m2 IV 2 ώρες |
| 5-Fluorouracil | 400 mg/m2 IV bolus,ακολουθούμενη από600 mg/ m2 IV 22 ώρες |
| Placebo or Bevacizumab | 5 mg/kg IV 30-90 λεπτά | Ημέρα 1, πριν το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες |
| XELOX ήXELOX+ Bevacizumab | Oxaliplatin | 130 mg/m2 IV 2 ώρες | Oxaliplatin την Ημέρα 1, κάθε 3εβδομάδεςCapecitabine από στόματος 2 φορέςημερησίως για 2 εβδομάδες(ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία) |
| Capecitabine | 1000 mg/m2 απόστόματος 2 φορέςημερησίως |
| Placebo ή Bevacizumab | 7.5 mg/kg IV 30-90 λεπτά | Ημέρα 1, πριν από το XELOX, κάθε 3 εβδομάδες |
| 5-Fluorouracil: IV 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 με βάση την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της

νόσου στον επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών και στον πληθυσμό με πρόθεση

για θεραπεία (βλ. Πίνακα 7). Τα αποτελέσματα 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. Στη 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

συπεριλαμβάνονται 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)**  |  |
| **ΠΛΥΘΗΣΜΟΣ** | **Διάμεσος Χρόνος έως το Περιστατικό (Ημέρες)** | **HR****(97.5% CI)** |
| **Παράμετρος: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου** |
| EPPITT | 241244 | 259 259 | 1.05 (0.94; 1.18)1.04 (0.93; 1.16) |
| **Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση** |
| EPPITT | 577581 | 549553 | 0.97 (0.84; 1.14)0.96 (0.83; 1.12) |
| **1 ΕΤΟΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ** |
| **ΠΛΥΘΗΣΜΟΣ** | **Διάμεσος Χρόνος έως το Περιστατικό (Ημέρες)** | **HR****(97.5% CI)** |
| **Παράμετρος: Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της νόσου** |
| EPPITT | 242 244 | 259259 | 1.02 (0.92; 1.14)1.01 (0.91; 1.12) |
| **Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση** |
| EPPITT | 600602 | 594596 | 1.00 (0.88; 1.13)0.99 (0.88; 1.12) |

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

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ (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 πρώτης γραμμής θεραπεία ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό 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 irinotecan (350 mg/m2 την ημέρα 1) και τρίτης γραμμής συνδυασμός capecitabine (1000 mg/m2 δύο φορές ημερησίως για 14

ημέρες) με οξαλιπλατίνα (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 δεύτερης γραμμής συνδυασμό (1000 mg/m2 δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) με οξαλιπλατίνα (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 ΧΕLIRI (26% και 11% για το XELIRI και την καπεσιταβίνη capecitabine πρώτης γραμμής, αντίστοιχα).

Το XELIRI έχει συγκριθεί με 5-FU + ιρινοτεκάνη (FOLFIRI) σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες με

ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο. Τα σχήματα XELIRI περιελάμβαναν capecitabine

1000mg/m2 δύο φορές ημερησίως τις ημέρες 1 έως 14 ενός κύκλου τριών εβδομάδων σε συνδυασμό

με ιρινοτεκάνη 250mg/m2 την ημέρα 1. Στη μεγαλύτερη μελέτη (BICC-C), οι ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε θεραπεία ανοικτής επισήμανσης 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. Η διάμεση τιμή 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). Oι 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

επισήμανσης με FOLFIRI (n=41) ή XELIRI (n=44) με επιπρόσθετη τυχαιοποίηση είτε σε διπλά-

τυφλή θεραπεία με celecoxib ή εικονικό φάρμακο. Η μέση τιμή PFS και 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 capecitabine 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 ΙΙ (ΑΙΟ 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 πρώτης 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 εδομάδες) 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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *-* | ***XELOX + bevacizumab*** ***(ITT: N=127)*** | ***Τροποποιημένο XELIRI+ bevacizumab******(ITT: N= 120)*** | ***Αναλογία Κινδύνου (Hazard ratio)******95% CI*** ***Τιμή P***  |
| ***Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου μετά από 6 μήνες*** |
| ***ITT******95% CI*** | ***76%*** ***69 - 84%*** | ***84%*** ***77 - 90%*** |  |
| ***Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου*** |
| ***ITT******95% CI*** | ***10.4 μήνες*** ***9.0 - 12.0*** | ***12.1 μήνες*** ***10.8 - 13.2*** | ***0.93*** ***0.82 - 1.07*** ***P=0.30*** |
| ***Διάμεση συνολική επιβίωση*** |
| ***ITT******95% CI*** | ***24.4 μήνες*** ***19.3 - 30.7*** | ***25.5 μήνες*** ***21.0 - 31.0*** | ***0.90******0.68 - 1.19*** ***P=0.45*** |

*Θεραπεία συνδυασμού για δεύτερης γραμμής θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου*

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ (ΝΟ16967)

υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνα για τη θεραπεία δεύτερης

γραμμής του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου. Σε αυτή τη δοκιμή, 627 ασθενείς με μεταστατικό

κολοορθικό 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 σχήμα του XELOX και του FOLFOX-4 (χωρίς

προσθήκη εικονικού φαρμάκου ή bevacizumab), δείτε τον Πίνακα 6. Το XELOX καταδείχθηκε ως μη-κατώτερο σε σχέση με το FOLFOX-4 όσον αφορά την ελεύθερη νόσου επιβίωση στον ανά πρωτόκολλο πληθυσμό και στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (βλ. Πίνακα 9). 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)** |  |
| **Πλήθυσμός** | **Διάμεσος Χρόνος έως το Συμβάν (Ημέρες)** | **HR****(95% CI)** |
| **Παράμετρος: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου** |
| PPPITT | 154144 | 168146 | 1.03 (0.87; 1.24)0.97 (0.83; 1.14) |
| **Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση** |
| PPPITT | 388363 | 401382 | 1.07 (0.88; 1.31)1.03 (0.87; 1.23) |
| **6 ΜΗΝΕΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ** |
| **Πλήθυσμός** | **Διάμεσος Χρόνος έως το Συμβάν (Ημέρες)** | **HR****(95% CI)** |
| **Παράμετρος: Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου** |
| PPPITT | 154143 | 166146 | 1.04 (0.87; 1.24)0.97 (0.83; 1.14) |
| **Παράμετρος: Συνολική Επιβίωση** |
| PPPITT | 393363 | 402382 | 1.05 (0.88; 1.27)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). Σ΄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 μη κατώτερη του συνδυασμού 5-FU με σισπλατίνη αντίστοιχα προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ανά πρωτόκολλο ανάλυση ( 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 ΙΙΙ, 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). Σ’αυτή τη δοκιμή, 1002 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με παραμετρικό σχεδιασμό 2Χ2 σε ένα από τα ακόλουθα 4 σκέλη της μελέτης:

- ECF: epirubicin (50 mg/m2 bolus την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες), cisplatin (60 mg/m2 ως 2ωρη

έγχυση την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες) και 5-FU (200 mg/m2 ημερησίως χορηγούμενο με

συνεχή έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής).

- ECΧ: epirubicin (50 mg/m2 bolus την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες), cisplatin (60 mg/m2 ως

2ωρη έγχυση την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες) και καπεσιταβίνη (625 mg/m2 δυό φορές ημερησίως συνεχώς).

- EΟF: epirubicin (50 mg/m2 bolus την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες), οξαλιπλατίνα (130 mg/m2 ως 2ωρη έγχυση την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες) και 5-FU (200 mg/m2 ημερησίως

χορηγούμενο με συνεχή έγχυση μέσω κεντρικής γραμμής).

- EOΧ: epirubicin (50 mg/m2 bolus την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες), οξαλιπλατίνα (130 mg/m2 ως 2ωρη έγχυση την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες) και καπεσιταβίνη (625 mg/m2 δυό 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 C.I. 95%: 0,8 - 0,99) και για τα βασισμένα στην οξαλιπλατίνα σχήματα έναντι στα βασισμένα στη σισπλατίνη (λόγος επικινδυνότητας 0,92 C.I. 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. H 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 capecitabine και docetaxel στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού*

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ

υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με docetaxel, για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού κατόπιν αποτυχίας κυτταροτοξικής

χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μίας ανθρακυκλίνης. Σ΄αυτή 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 υπερείχε 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 υπερείχε στο σκέλος συνδυασμού καπεσιταβίνη + 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 capecitabine κατόπιν αποτυχίας ταξανών, χημειοθεραπείας που περιέχει*

*anthracycline και όπου η θεραπεία με anthracycline δεν ενδείκνυται*

Δεδομένα από δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές φάσης II υποστηρίζουν τη χρήση της

μονοθεραπείας καπεσιταβίνης σε ασθενείς κατόπιν αποτυχίας ταξανών 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). O 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% CI1007, 1200) έναντι 691 μέρες (95% CI 638, 754) μελόγο επικινδυνότητας 0,61 (95% CI 0,56 , 0,66).

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει capecitabine 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'-deoxy-5-fluorocytidine 5-δεοξυ-5-φθοριοουριδίνης (5’-DFUR) που μετρήθηκαν τις ημέρες 1 και 14 ήταν παρόμοιες. Η AUC του 5-FU ήταν 30-35% υψηλότερη την ημέρα 14. 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 AUC της 5'-

DFUR και της AUC του παραγόμενου μεταβολίτη 5-FU. Μετά από χορήγηση της δόσης 1250 mg/m2

την ημέρα 14 με χορήγηση μετά τη λήψη τροφής, οι κορυφαίες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (Cmax 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 μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (Tmax σε ώρες) ήταν 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 και 3.34. Οι τιμές AUC0-∞ σε μg.h/ml ήταν 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 και 36.3.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η capecitabine μεταβολίζεται αρχικά από την ηπατική carboxylesterase σε 5' - DFCR, η οποία στη

συνέχεια μετατρέπεται σε 5' –DFUR από την cytidine deaminase, που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ

και στους νεοπλασματικούς ιστούς. Περαιτέρω καταλυτική ενεργοποίηση της 5'-DFUR παρατηρείται

στη συνέχεια, από τη thymidine phosphorylase (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 όγκων του παχέος εντέρου, η παραγωγή 5-FU φαίνεται 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 το πλάσμα ήταν 8,9 (κυμάνθηκε από 3,0 σε 25,8, n=8). Η δραστηριότητα της thymidine phosphorylase μετρήθηκε και βρέθηκε να είναι 4 φορές μεγαλύτερη σε πρωτοπαθή όγκο παχέος εντέρου από ότι σε γειτονικό φυσιολογικό ιστό. Σύμφωνα με ανοσοϊστοχημικές μελέτες, η thymidine phosphorylase φαίνεται να εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στα στρωματικά καρκινικά κύτταρα.

Η 5-FU καταβολίζεται περαιτέρω από το ένζυμο dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) στην

πολύ λιγότερο τοξική διυδρο-5-φθοριοουρακίλη (FUH2). H dihydropyrimidinase διασπά τον δακτύλιο

pyrimidine σε 5‑fluoro‑ureidopropionic acid (FUPA). Τελικά, η β-ureido-propionase διασπά το

FUPA σε α-fluoro-β-alanine (FBAL) η οποία αποβάλλεται με τα ούρα. Η δράση της dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) αποτελεί το στάδιο περιορισμού της ταχύτητας καταβολισμού. Ανεπάρκεια της DPD μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της καπεσιταβίνης (βλ. παράγραφους 4.3 και 4.4).

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή (t1/2 σε ώρες) της καπεσιταβίνης, της 5’ -DFCR, της 5’ -DFUR, της 5-FU και του FBAL ήταν 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 και 3.23 αντίστοιχα. Η capecitabine 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 ως αμετάβλητο φάρμακο.

Θεραπεία συνδυασμού

Μελέτες φάσης Ι που αξιολογούν την επίδρασης της καπεσιταβίνης στη

φαρμακοκινητική είτε της docetaxel είτε της paclitaxel και αντίστροφα, δεν έδειξαν καμία

επίδραση της καπεσιταβίνης στη φαρμακοκινητική της docetaxel ή paclitaxel (Cmax και AUC) και καμία επίδραση της docetaxel ή της paclitaxel στη φαρμακοκινητική της 5’ – DFUR.

Φαρμακοκινητική σε ιδιαίτερες ομάδες πληθυσμού

Διενεργήθηκε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού 505 ασθενών με κολοορθικό καρκίνο κατόπιν

αγωγής με capecitabine 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, οι 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 ασθενείς 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 αρχικού 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 δράση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

*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 της 5’-DFUR και της 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 capecitabine δύο φορές

ημερησίως για 14 ημέρες, οι Ιάπωνες ασθενείς (n=18) είχαν περίπου κατά 36% χαμηλότερη Cmax και

κατά 24% χαμηλότερη AUC για την capecitabine από ό,τι οι Καυκάσιοι ασθενείς (n=22). Οι Ιάπωνες

ασθενείς επίσης, είχαν περίπου κατά 25% χαμηλότερη Cmax 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 capecitabine. Η capecitabine στερούνταν ηπατικής

τοξικότητας και τοξικότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος. Καρδιαγγειακή τοξικότητα (π.χ.

παράταση διαστημάτων PR-και QT-) ήταν ανιχνεύσιμη στους 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 επίμυες δεν παρείχε καμία απόδειξη καρκινογένεσης της

καπεσιταβίνης.

Κατά τη διάρκεια των συνήθων μελετών γονιμότητας, παρατηρήθηκε βλάβη στη γονιμότητα

θηλυκών ποντικιών που έλαβαν capecitabine. 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 capecitabine 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 capecitabine ήταν κλαστογονικό 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*:

Καρμελλόζη , νατριούχος διασταυρούμενη,

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική,

Υπρομελλόζη,

Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο,

Στεατικό μαγνήσιο.

*Επικάλυψη δισκίου*:

Υπρομελλόζη,

Διοξείδιο τιτανίου (Ε 171),

Τάλκης,

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400,

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (Ε 172),

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (Ε 172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30oC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φύλλο Αλουμινίου –PVC/PVDC και Κυψέλες Φύλλων Αλουμινίου–PVC-PE-PVDC

150mg: 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

500mg:120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες Φύλλων Αλουμινίου μονάδων δόσης–PVC-PE-PVDC

150mg: 60x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

500mg:120x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

**Mylan S.A.S**., 117 allee des Parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

**Τοπικός αντιπρόσωπος**:

**Generics Pharma Hellas ΕΠΕ**, Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, τηλ: 210 9936410

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**