

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης.

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg καπεσιταβίνης.

Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg άνυδρης λακτόζης.

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg άνυδρης λακτόζης.

Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι αμφίκυρτα, χρώματος ανοιχτού ροδακινί, επιμήκους σχήματος, μήκους 11,4 mm και πλάτους 5,3 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «150» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι αμφίκυρτα, χρώματος υπόλευκου, επιμήκους σχήματος, μήκους 14,6 mm και πλάτους 6,7 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «300» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι αμφίκυρτα, χρώματος ροδακινί, επιμήκους σχήματος, μήκους 15,9 mm και πλάτους 8,4 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «500» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Capecitabine Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- 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).
- ως θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου σε συνδυασμό με σχήμα βασισόμενο σε πλατίνη (βλ. παράγραφο 5.1).
- 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 μια ανθρακυκλίνη.
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατόπιν αποτυχίας ταξανών ή χημειοθεραπευτικού σχήματος που περιείχε ανθρακυκλίνη, ή σε ασθενείς στους οποίους δεν ενδείκνυται περαιτέρω θεραπεία με ανθρακυκλίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Capecitabine Accord 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 αν 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 Accord 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 του Capecitabine Accord 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 συμπερίληψη bevacizumab στο σχήμα του συνδυασμού δεν έχει επίδραση στη δόση έναρξης του capecitabine. Στους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό capecitabine 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 capecitabine και οξαλιπλατίνης.

Η συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με κολορθικό καρκίνο σταδίου III συνιστάται συνολικά για 6 μήνες.

Καρκίνος μαστού

Σε συνδυασμό με ντοσεταξέλη, η συνιστώμενη αρχική δόση του Capecitabine Accord 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 capecitabine και ντοσεταξέλης.

Υπολογισμός Δόσεων Capecitabine Accord

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

	Επίπεδο δόσης 1250 mg/m ² (δύο φορές ημερησίως)					
	Πλήρης δόση 1250 mg/m ²	Αριθμός δισκίων 150 mg, 300 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	300 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	-	1	3	1450	950
1,53 - 1.66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1.78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 - 1.92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

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

	Επίπεδο δόσης 1000 mg/m ² (δύο φορές ημερησίως)					
	Πλήρης δόση 1000 mg/m ²	Αριθμός δισκίων 150 mg, 300 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	300 mg	500 mg	Δόση ανά χορήγηση (mg)	Δόση ανά χορήγηση (mg)
≤1.26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1.38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1.52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1.66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1.78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 - 1.92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 - 2.06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2.18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Προσαρμογές δοσολογίας κατά τη διάρκεια της αγωγής

Γενικά

Η τοξικότητα που οφείλεται στη χορήγηση του capecitabine 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 capecitabine θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη άμεσης διακοπής της αγωγής αν εμφανιστεί μέτρια ή σοβαρή τοξικότητα. Δόσεις του capecitabine οι οποίες παραλείπονται για λόγους τοξικότητας δεν αντικαθίστανται. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για λόγους τοξικότητας είναι οι εξής.

Capecitabine Accord 150 mg και 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πίνακας 3 Σχήμα μείωσης δόσης capecitabine (Κύκλος 3-εβδομάδων 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%

Βαθμοί τοξικότητας*	Μεταβολές δόσης κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού κύκλου	Προσαρμογή δοσολογίας για τον επόμενο κύκλο / δόση (% δόσης έναρξης)
- 3η εμφάνιση	Διακόψτε την αγωγή οριστικά	Δεν εφαρμόζεται
• Βαθμός 4		
- 1η εμφάνιση	Διακόψτε οριστικά ή Αν 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

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πίνακας 4 Σχήμα μείωσης δόσης capecitabine (Κύκλος 3-εβδομάδων ή αδειάλλειπτη θεραπεία).

	Επίπεδο δόσης 1250 mg/m ² (δύο φορές ημερησίως)					
	Πλήρης δόση 1250 mg/m ²	Αριθμός δισκίων 150 mg 300 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	300 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	-	1	3	1450	950
1,53 - 1.66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1.78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 - 1.92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

* 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, βλέπε παράγραφο 4.4.

Αιματολογία

Ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων < 1,5 X 10⁹ /L και/ή αριθμό θρομβοκυττάρων < 100 X 10⁹ /L πριν την έναρξη της αγωγής δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με Capecitabine Accord. Αν μη προγραμματισμένες εργαστηριακές αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας δείξουν ότι ο αριθμός ουδετεροφίλων μειωθεί κάτω του 1,0 x 10⁹ /L ή ότι ο αριθμός αιμοπεταλίων μειωθεί κάτω των 75 x 10⁹ /L, η θεραπεία με Capecitabine Accord θα πρέπει να διακόπτεται.

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν το Capecitabine χρησιμοποιείται ως κύκλος αγωγής 3-εβδομάδων σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν το Capecitabine Accord χρησιμοποιείται ως κύκλος αγωγής 3-εβδομάδων σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον παραπάνω Πίνακα 3 για το capecitabine και σύμφωνα με την αντίστοιχη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του(ων) άλλου(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων).

Στην αρχή ενός θεραπευτικού κύκλου, αν ενδείκνυται καθυστέρηση της θεραπείας είτε για την καπεσιταβίνη είτε για άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(όντα), 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 το capecitabine από τον θεράποντα γιατρό, τότε το capecitabine θα πρέπει να συνεχιστεί και η δόση του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος να προσαρμοστεί σύμφωνα με τις αντίστοιχες συνταγογραφικές πληροφορίες.

Αν το(τα) άλλο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(όντα) πρέπει να διακοπεί(ούν) μόνιμα, η θεραπεία με capecitabine μπορεί να ξαναρχίζει όταν πληρούνται οι προϋποθέσεις επανέναρξης του capecitabine.

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

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν το Capecitabine Accord χρησιμοποιείται αδιάλλειπτα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι τροποποιήσεις της δόσης λόγω τοξικότητας όταν το capecitabine χρησιμοποιείται αδιάλλειπτα σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τον παραπάνω Πίνακα 3 για το capecitabine και σύμφωνα με την αντίστοιχη περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του(ων) άλλου(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων).

Προσαρμογές δοσολογίας για ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική ανεπάρκεια:

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 ανεπάρκεια

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 αν ο ασθενής αναπτύξει μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 2, 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της αγωγής και επακόλουθη προσαρμογή δόσης όπως υποδεικνύεται στον παραπάνω Πίνακα 3. Αν η υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε τιμή κάτω από 30 ml/min, το Capecitabine Accord 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 capecitabine. Ωστόσο, ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 σχετιζόμενες με την αγωγή ήταν συχνότερες σε ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών συγκριτικά με νεότερους ασθενείς.

Όταν το capecitabine 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 ντοσεταζέλη: 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 του capecitabine σε 75% (950 mg/m² δύο φορές ημερησίως). Αν δεν παρατηρείται τοξικότητα σε ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών που λαμβάνουν αγωγή με μειωμένη δόση έναρξης capecitabine σε συνδυασμό με ντοσεταζέλη, η δόση του capecitabine μπορεί να κλιμακωθεί προσεκτικά στα 1250 mg/m² δύο φορές ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική ενδεικνυόμενη χρήση της καπεσιταβίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό για καρκίνο του παχέος εντέρου, ορθοκολικό καρκίνο, καρκίνο στομάχου και καρκίνο του μαστού.

Τρόπος χορήγησης

Τα Capecitabine Accord επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα.

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 φθοριουρακίλη,
- Σε ασθενείς με γνωστή πλήρη απουσία δράσης της δεϋδρογενάσης της διωδροπυριμιδίνης (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 sorinudine ή με σχετικά χημικά ανάλογα όπως η brivudine (βλέπε παράγραφο 4.5),
- Αν 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

Τοξικότητες που περιορίζουν τη δόση

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, παρ'όλο 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 μια αύξηση της τάξης των 4-6 κενώσεων/ημέρα ή νυκτερινών κενώσεων, η διάρροια βαθμού 3 ως μια αύξηση της τάξης των 7-9 κενώσεων/ημέρα ή ακράτεια και δυσασπορρόφηση. Η διάρροια βαθμού 4 είναι μια 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 (βλέπε 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 κατά την αφυδάτωση, μπορεί να είναι δυνητικά θανατηφόρος. Αν 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 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο χειρός ποδός

Σύνδρομο χειρός ποδός (hand-foot syndrome) γνωστό επίσης και σαν δερματική αντίδραση χειρός ποδός ή παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή ερύθημα των άκρων που προκαλείται από χημειοθεραπεία.

Το σύνδρομο χειρός ποδός βαθμού 1 ορίζεται σαν μούδιασμα, δυσαισθησία/παραισθησία, 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 σαν 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 έντονο πόνο 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. Αν εμφανιστεί σύνδρομο χειρός ποδός βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του Caprecitabine Accord 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 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 Caprecitabine Accord.

Καρδιοτοξικότητα

Η θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη έχει συσχετιστεί με καρδιοτοξικότητα, 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 ριπιδίου, 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

Έχουν 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 μιας αναστολής του ισοενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 2C9 από την καπεσιταβίνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με καπεσιταβίνη 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 ανεπάρκεια

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 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 με καπεσιταβίνη 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 ανεπάρκεια

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. παράγραφους 4.2 και 4.3).

Ανεπάρκεια της δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD)

Σπάνια, μη αναμενόμενη, σοβαρή τοξικότητα (π.χ. στοματίτιδα, διάρροια, φλεγμονή βλεννογόνου, ουδετεροπενία και νευροτοξικότητα) σχετιζόμενη με 5-FU έχει αποδοθεί σε ανεπάρκεια της δράσης της DPD.

Ασθενείς με χαμηλή ή μηδενική δράση της DPD, ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη διάσπαση της φθοριοουρακίλης, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή, ή θανατηφόρες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που προκαλούνται από φθοριοουρακίλη. Παρά το ότι η ανεπάρκεια της DPD δεν μπορεί να οριστεί με ακρίβεια, είναι γνωστό ότι ασθενείς με συγκεκριμένες ομόζυγες ή συγκεκριμένες σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στον γονιδιακό τόπο *DPYD* (π.χ. *DPYD*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T και παραλλαγές c.1236G>A/HapB3), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν πλήρη ή σχεδόν πλήρη απουσία της ενζυματικής δράσης της DPD (όπως προσδιορίζεται από εργαστηριακές δοκιμασίες), έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο απειλητικής για τη ζωή ή θανατηφόρου τοξικότητας και δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Capecitabine Accord (βλ. παράγραφο 4.3). Καμία δόση δεν έχει αποδειχθεί ασφαλής για ασθενείς με πλήρη απουσία δράσης της DPD.

Ασθενείς με ορισμένες ετερόζυγες παραλλαγές *DPYD* (συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών *DPYD * 2A*, c.1679T> G, c.2846A> T και c.1236G> A / HapB3) έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας όταν λαμβάνουν θεραπεία με καπεσιταβίνη.

Η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου *DPYD * 2A* στο γονίδιο *DPYD* σε καυκάσιους ασθενείς είναι περίπου 1%, 1,1% για τα c.2846A> T, 2,6-6,3% για τις παραλλαγές c.1236G> A / HapB3 και 0,07 έως 0,1% για το c.1679T> G. Η γονοτυποποίηση για αυτά τα αλληλόμορφα συνιστάται για τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας. Τα δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα αυτών των παραλλαγών *DPYD* σε άλλους πληθυσμούς εκτός του Καυκάσιου είναι περιορισμένα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι άλλες σπάνιες παραλλαγές μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας.

Για ασθενείς με μερική ανεπάρκεια DPD (όπως εκείνοι με ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο *DPYD*) και όπου τα οφέλη της Capecitabine Accord θεωρείται ότι υπερτερούν έναντι των κινδύνων (λαμβάνοντας υπόψη την καταλληλότητα ενός εναλλακτικού χημειοθεραπευτικού σχήματος χωρίς φθοριοπυριμιδίνη), αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται με εξαιρετική προσοχή και με συχνή παρακολούθηση με προσαρμογή της δόσης ανάλογα με την τοξικότητα. Μία μείωση της αρχικής δόσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εξεταστεί για την αποφυγή σοβαρής τοξικότητας. Δεν

υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση συγκεκριμένης δόσης σε ασθενείς με μερική δράση της DPD όπως υπολογίζεται από ειδική δοκιμασία. Έχει αναφερθεί ότι οι παραλλαγές DPYD * 2A, c.1679T> G οδηγούν σε μεγαλύτερη μείωση της ενζυματικής δράσης από ό,τι οι άλλες παραλλαγές με υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι συνέπειες μιας μειωμένης δόσης ως προς την αποτελεσματικότητα είναι επί του παρόντος αβέβαιες. Συνεπώς, ελλείψει σοβαρής τοξικότητας, η δόση θα μπορούσε να αυξηθεί με προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς. Οι ασθενείς με αρνητικές δοκιμασίες για τα προαναφερθέντα αλληλόμορφα, πιθανόν να εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε ασθενείς με μη αναγνωρισμένη έλλειψη DPD που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη, καθώς και σε εκείνους τους ασθενείς με αρνητική δοκιμασία για συγκεκριμένες παραλλαγές DPYD, μπορούν να εκδηλωθούν απειλητικές για τη ζωή τοξικότητες που εκδηλώνονται ως οξεία υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9). Στην περίπτωση βαθμού 2-4 οξείας τοξικότητας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Θα πρέπει να εξετάζεται μόνιμη διακοπή 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 αρμόζει κλινικά.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

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

Έκδοχα

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει άνυδρη λακτόζη ως έκδοχο, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσασπορόφιση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

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 P-450 2C9

Εκτός από τη βαρφαρίνη, δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ της καπεσιταβίνης και άλλων υποστρωμάτων του CYP2C9. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν η καπεσιταβίνη συγχωρηγείται 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 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

Μια 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 διαλλείπον 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.

Sorivudine και ανάλογα

Έχει περιγραφεί μία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ sorivudine και 5-FU, η οποία προέρχεται από την αναστολή της διϋδροπυριμιδικής δεϋδρογενάσης 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 μια 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 υδροξείδιο του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου στη φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης. Υπήρξε μια μικρή αύξηση στις συγκεντρώσεις της καπεσιταβίνης και ενός μεταβολίτη (5'-DFCR) στο πλάσμα. Δεν υπήρξε καμμία 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 συνδυάζεται 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 μεταβολιτών της, ελεύθερη πλατίνα ή συνολική 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 καπεσιταβίνη μέσα σε 30 λεπτά μετά από ένα γεύμα. Καθώς τα τρέχοντα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας βασίζονται σε χορήγηση με τροφή, συνιστάται το Caprecitabine Accord 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 δυνατότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες
Πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα 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 μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκύους γυναίκες που χρησιμοποιούσαν 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. Το Caprecitabine Accord αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η καπεσιταβίνη 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 καπεσιταβίνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την καπεσιταβίνη και τις επιπτώσεις της στη γονιμότητα. Πιλοτικές μελέτες της καπεσιταβίνης περιλάμβαναν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες μόνο εφόσον είχαν συμφωνήσει να χρησιμοποιήσουν μια 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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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 3.000 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 παρκίνου 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 ενέργειες (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.

Σύνοψη καταλόγου ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες που θεωρούνται από τον ερευνητή πιθανές, δυνατές ή σε μικρό βαθμό σχετιζόμενες με τη χορήγηση της καπεσιταβίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 για τη χορήγηση της καπεσιταβίνης ως μονοθεραπεία και στον Πίνακα 6 για τη χορήγηση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις.

Οι ακόλουθες επικεφαλίδες χρησιμοποιούνται για την κατάταξη των ανεπιθύμητων ενεργειών 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 $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη 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 προστίθενται στην αντίστοιχη κατάταξη ανά συχνότητα σύμφωνα με τη συνολική επίπτωση από την ανάλυση της δεξαμενής των στοιχείων.

Πίνακας 5 Σύνοψη των σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έχουν λάβει μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	-	Λοίμωξη από ιό του έρπητα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού	Σήψη, Ουρολοίμωξη, Κυτταρίτιδα, Αμυγδαλίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Καντιντίαση του στόματος, Γρίπη, Γαστρεντερίτιδα, Μυκητιασική λοιμώξη, Λοίμωξη από έρπη, Λοίμωξη, Οδοντικό απόστημα	
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα</i>	-	-	Λίπωμα	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) η θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	-	Ουδετεροπενία, Αναιμία	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Πανκυτταροπενία, Κοκκιοκυτταροπενία, Θρομβοκυτταροπενία, Λευκοπενία, Αιμολυτική αναιμία, αυξημένη διεθνής κανονικοποιημένη αναλογία (INR)/παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	-	-	Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	Αφυδάτωση, Μείωση σωματικού βάρους	Διαβήτης, Υποκαλιαιμία, Διαταραχή της όρεξης, Πλημμελής θρέψη, Υπερτριγλυκεριδαίμια, Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη (INR), παρατεταμένος χρόνος Προθρομβίνης	
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	Αϋπνία, Κατάθλιψη	Κατάσταση σύγχυσης, Προσβολή πανικού, Καταθλιπτική διάθεση, Μειωμένη γενετήσια ορμή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	-	Κεφαλαλγία, Λήθαργος, Ζάλη, Παραίσθησία, Δυσγευσία,	Αφασία, Διαταραχή μνήμης, Αταξία, Συγκοπή, Διαταραχή ισορροπίας, Διαταραχή αισθητικότητας, Περιφερική νευροπάθεια	Τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια)

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) η θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
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 ώτους και του λαβυρίνθου	-	-	Τλιγγος, Ωτικό άλγος	
Καρδιακές διαταραχές	-	-	Ασταθής στηθάγχη, Στηθάγχη, Ισχαιμία του μυοκαρδίου/Έμφραγμα 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 μσθωράκιου	-	Δύσπνοια, Επίσταξη, Βήχας, Ρινόρροια	Πνευμονική εμβολή, Πνευμοθώρακας, Αιμόπτυση, Άσθμα, Δύσπνοια μετά κόπωση	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) η θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	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	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	-	Υπερχολερυθριναιμία, Διαταραχές των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας	Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια (σπάνια), Χολοστατική ηπατίτιδα (σπάνια)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Σύνδρομο παλαμο- πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας**	Εξάνθημα, Αλωπεκία, Ερύθημα, Ξηροδερμία, Κνησμός, Υπέρχρωση δέρματος, Κηλιδώδες εξάνθημα, Απολέπιση δέρματος, Δερματίτιδα, Μελαγχρωστική διαταραχή, Διαταραχή των νυχιών	Φλύκταινα, Δερματικό έλκος, Εξάνθημα, Κνίδωση, Αντίδραση φωτοευαισθησίας, Παλαμιαίο ερύθημα, Οίδημα προσώπου, Πορφύρα, Σύνδρομο από αναμνηστική ακτινοβολία	Δερματικός ερυθηματώδης λύκος (σπάνια), Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, όπως το Σύνδρομο Stevens- Johnson και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (πολύ σπάνια) (βλ. παράγραφο 4.4.)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	-	Άλγος των άκρων, Ραχιαλγία, Αρθραλγία	Διόγκωση άρθρωσης, Οστικό άλγος, Άλγος προσώπου, Μυοσκελετική δυσκαμψία, Μυοσκελετική αδυναμία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	-	-	Υδρονέφρωση, Ακράτεια ούρων, Αιματουρία, Νυκτουρία, Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Όχι συχνές Σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 3-4) ή θεωρούμενες ιατρικώς σχετιζόμενες	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 6 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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 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 (βλέπε Πίνακα 5). Μη συχνές ADRs που αναφέρθηκαν με την καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού είναι σε συμφωνία με τις ADRs που αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία καπεσιταβίνης ή αναφέρθηκαν σε μονοθεραπεία με φαρμακευτικό προϊόν συνδυασμού (στη βιβλιογραφία και/ή αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος).

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

Πίνακας 6: Σύνοψη των σχετιζόμενων Ανεπιθύμητων Ενεργειών 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 (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	-	Έρπης ζωστήρας, Ουρολοίμωξη, 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, Υπονατρίαμια, Υπομαγνησιαμία, Υπασβεστιαμία, Υπεργλυκαιμία	
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	Διαταραχή ύπνου, Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Παραισθησία, 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 ώτος και του λαβυρίνθου	-	Εμβοές, Υποακοΐα	
Καρδιακές Διαταραχές	-	Κολπική μαρμαρυγή, ισχαιμία του μυοκαρδίου/έμφραγμα	
Αγγειακές Διαταραχές	Οίδημα κάτω άκρων, Υπέρταση, ⁺ Εμβολή και Θρόμβωση	Έξαψη, Υπόταση, Υπερτασική κρίση, Έξαψη, Φλεβίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πονόλαιμος, Δυσαισθησία φάρυγγα	Λόξυγκας, Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Δυσφωνία	

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές Όλοι οι βαθμοί	Συχνές Όλοι οι βαθμοί	Σπάνιες/Πολύ Σπάνιες (Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	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 υποδορίου ιστού	Αλωπεκία, Διαταραχή των νυχιών	Υπεριδρωσία, Ερυθριματώδες εξάνθημα, Κνίδωση, Νυχτερινές επιδρώσεις	
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, Γριπώδης 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 ADRs όλων των βαθμών. Για όρους με "+", η συχνότητα βασίστηκε σε ADRs 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 (HFS, Hand-foot syndrome) (βλέπε 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.

Μια 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 10 ετή διαστήματα), το φύλο (θηλυκό), και η καλή φυσική κατάσταση κατά ECOG στην έναρξη (0 έναντι ≥1).

Διάρροια (βλέπε παράγραφο 4.4)

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

Τα αποτελέσματα μιας 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 10 ετή 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 (βλέπε παράγραφο 4.4)

Εκτός των Ανεπιθύμητων Ενεργειών που περιγράφηκαν στους Πίνακες 4 και 5, οι ακόλουθες Ανεπιθύμητες Ενέργειες 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 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%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2)

Μια ανάλυση δεδομένων ασφαλείας σε ασθενείς ≥ 60 ετών που έλαβαν μονοθεραπεία καπεσιταβίνης και μια ανάλυση ασθενών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη σε θεραπεία συνδυασμού με ντοσεταξέλη έδειξαν αύξηση στην επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με τη θεραπεία βαθμών 3 και 4 και ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τη θεραπεία σοβαρών

ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε ασθενείς <60 ετών. Οι ασθενείς \geq 60 ετών που έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη συν ντοσεταξέλη είχαν επίσης περισσότερες πρόωρες διακοπές της θεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων αντιδράσεων συγκριτικά με τους ασθενείς <60 ετών.

Τα αποτελέσματα μιας 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 10 ετή διαστήματα) ήταν στατιστικά σημαντική σχετιζόμενη με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου χειρός-ποδός και διάρροιας και με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ουδετεροπενίας.

Φύλο

Τα αποτελέσματα μιας 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 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.2):

Μια 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) (βλέπε 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης 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 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: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανάλογα πυριμιδίνης, Κωδικός ATC: L01B C06

Η καπεσιταβίνη είναι μια μη-κυτταροτοξική καρβαμιδική φθοριοπυριμιδίνη, η οποία λειτουργεί σαν 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 θυμιδική φωσφορυλάση (Thy Pase), ανευρίσκεται σε ιστούς όγκων, αλλά επίσης και σε φυσιολογικούς ιστούς, αν 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 θυμιδικής φωσφορυλάσης από την ντοσεταξέλη.

Υπάρχουν αποδείξεις ότι ο μεταβολισμός του 5-FU στην αναβολική οδό παρεμποδίζει την αντίδραση μεθυλίωσης του δεοξυριβιδικού οξέος σε θυμιδικό 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.

Καρκίνος του παχέος εντέρου και κολοορθικός

Μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη σε επικουρική θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου

Δεδομένα από μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη φάσης III κλινική δοκιμή σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III (C κατά Dukes) υποστηρίζουν τη χρήση καπεσιταβίνης στην επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (Μελέτη XACT, M66001). Σ' 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 μια 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 ολοκληρω τον τυχαιοποιημένο πληθυσμό, η καπεσιταβίνη έδειξε να είναι ανώτερη από το 5-FU/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 μια 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 οξαλιπλατίνη (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 οξαλιπλατίνη (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 μια 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. Σ' 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 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 πρώτη γραμμή θεραπεία του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη φάσης III (NO16966) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη ή σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη 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. Βλέπε τον Πίνακα 7 για τα σχήματα θεραπείας

Πίνακας 7 Σχήματα θεραπείας στην 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 5-Fluorouracil	200 mg/m ² ενδοφλεβίως 2 ώρες 400 mg/m ² ταχέως ενδοφλεβίως, ακολουθούμενη από 600 mg/m ² ενδοφλεβίως 22 ώρες	Leucovorin τις Ημέρες 1 και 2, κάθε 2 εβδομάδες 5-fluorouracil ταχέως ενδοφλεβίως/έγχυση, το κάθενα 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
	καπεσιταβίνη	1000 mg/m ² από στόματος 2 φορές ημερησίως	Καπεσιταβίνη 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: Ένεση ταχέως ενδοφλεβίως 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 (βλέπε Πίνακα 8). Τα αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση υποδεικνύουν ότι το XELOX είναι ισοδύναμο με το FOLFOX-4 αναφορικά με τη συνολική επιβίωση (βλέπε Πίνακα 8). Η σύγκριση του XELOX με bevacizumab έναντι του FOLFOX-4 με bevacizumab ήταν μια 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 8.

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 8 Κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας για την ανάλυση μη κατωτερότητας της Μελέτης NO16966

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ			
	XELOX/ XELOX+P/ XELOX+B (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4+P /FOLFOX-4+B (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 γραμμή θεραπεία ασθενών με μεταστατικό κολορθικό 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 συνδυασμό καπεσιταβίνης τρίτης γραμμής (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 συνδυασμό καπεσιταβίνης δεύτερης γραμμής (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 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 κολορθικό καρκίνο. Τα σχήματα XELIRI περιελάμβαναν καπεσιταβίνη 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. 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 επισήμανσης με FOLFIRI (n=41) ή XELIRI (n=44) με επιπρόσθετη τυχαιοποίηση είτε σε διπλά-τυφλή 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 κολορθικό 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), οξαλιπλάτινα (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 9 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	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου			
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
Διάμεση συνολική επιβίωση			
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 κολορθικού καρκίνου

Δεδομένα από μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III (NO16967) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης σε συνδυασμό με οξαλιπλάτινα για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής του μεταστατικού κολορθικού καρκίνου. Σε αυτή τη δοκιμή, 627 ασθενείς με μεταστατικό

κολορθικό 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), δείτε τον Πίνακα 7. 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 (βλέπε Πίνακα 10). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το XELOX είναι ισοδύναμο με το FOLFOX-4 αναφορικά με τη συνολική επιβίωση (βλέπε Πίνακα 10). 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 10.

Πίνακας 10 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 Περιστατικό (Μέρες)		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			
Πλήθυσμός	Διάμεσος Χρόνος έως το Περιστατικό (Μέρες)		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 μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III 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 όχι κατώτερο 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 μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική, μελέτη φάσης III, στην οποία συγκρίθηκε η καπεσιταβίνη με το 5-FU και οξαλιπλατίνη 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 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), οξαλιπλατίνη (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), οξαλιπλατίνη (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 οξαλιπλατίνη 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 οξαλιπλατίνη.

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

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

Μια μετα-ανάλυση 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 ανώτερα 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 μια 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 μιας 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 υπερέιχε στο σκέλος συνδυασμού καπεσιταβίνης + 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 ταξανών, 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 με καπεσιταβίνη 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). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν 93 και 98 ημέρες. Η διάμεση επιβίωση ήταν 384 και 373 ημέρες.

Όλες οι ενδείξεις

Μια 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).

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 μια 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 απαμινάση, που βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ και στους νεοπλασματικούς ιστούς. Περαιτέρω καταλυτική ενεργοποίηση της 5'-DFUR παρατηρείται

στη συνέχεια, από τη θυμιδική φωσφορυλάση (ThyPase). Τα ένζυμα που συμμετέχουν στην καταλυτική ενεργοποίηση ανευρίσκονται σε ιστούς όγκων αλλά επίσης και σε υγιείς ιστούς αν 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 θυμιδικής 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 δεϋδρογενάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) στην πολύ λιγότερο τοξική διυδρο-5-φθοριοουρακίλη (FUH₂). Η διυδροπυριμιδίνη 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 δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (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 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 του 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 αμετάβλητο.

Θεραπεία συνδυασμού

Μελέτες φάσης Ι 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 αντιμιτωτική 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.

Εθνικοί 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).

Μια 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. Παρ' όλα αυτά, αυτή η επίδραση ήταν αναστρέψιμη μετά από μια 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 μια περίοδο χωρίς τη λήψη του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.6).

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης σε ποντίκια, παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες 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 κλαστογονικό στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα (*in vitro*) και εμφανίστηκε μια θετική τάση σε δοκιμασίες micronucleus στο μυελό των οστών ποντικών (*in vivo*).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Carecitabine Accord 150 mg και 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Άνυδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Υπρομελλόζη (E5)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (6cps)

Τάλκη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Carecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Άνυδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Υπρομελλόζη (E5)

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (6cps)

Τάλκης

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Blister αλουμινίου/αλουμινίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Blister PVC/PVdC/αλουμινίου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister αλουμινίου/αλουμινίου ή PVC/PVdC/αλουμινίου που περιέχει 30, 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 30, 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητο blister μονάδων δόσης από PVC/PVdC/αλουμίνιο που περιέχει 30, 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 30 x 1, 60 x 1 ή 120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 09 Ιανουαρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Accord Healthcare Ltd.
Ground Floor
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000,
Μάλτα

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού 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

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

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

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει 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
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει λακτόζη, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

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 ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Για blister PVC/PVdC/αλουμινίου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Capcitabine Accord 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg καπεσιταβίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει λακτόζη, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

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 ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Για blister PVC/PVdC/αλουμινίου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Capecitabine Accord 300 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει λακτόζη, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**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 ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Για blister PVC/PVdC/αλουμινίου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Capecitabine Accord 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
καπεσιταβίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' 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 Capecitabine Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Capecitabine Accord
3. Πώς να πάρετε το Capecitabine Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Capecitabine Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Capecitabine Accord και ποια είναι η χρήση του

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

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

Επιπροσθέτως, το Capecitabine Accord χρησιμοποιείται για την πρόληψη της επανεμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου κατόπιν ριζικής χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου.

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Capecitabine Accord

Μην πάρετε το Capecitabine Accord

- αν είστε αλλεργικοί 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 μια αλλεργία ή υπερευαισθησία στο φάρμακο αυτό,
- αν στο παρελθόν παρουσιάσατε σοβαρές αντιδράσεις στη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη (μια ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων, όπως είναι η φθοριουρακίλη),
- αν είστε έγκυος ή θηλάζετε,
- αν τα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων στο αίμα είναι πολύ χαμηλά (λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοκυτταροπενία)
- αν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα βαριάς μορφής,

- εάν γνωρίζετε ότι δεν έχετε καμία δράση του ενζύμου δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD),
- εάν τώρα λαμβάνετε θεραπεία ή έχετε λάβει θεραπεία τις τελευταίες 4 εβδομάδες με brivudine, sorivudine ή με παρόμοιες κατηγορίες ουσιών ως μέρος της θεραπείας για τον έρπητα ζωστήρα (ανεμοβλογιά ή έρπητας).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Capecitabine Accord, εάν εσείς

- γνωρίζετε ότι έχετε μερική ανεπάρκεια της δράσης του ενζύμου δεϋδρογενάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD)
- έχετε ηπατικές ή νεφρικές ασθένειες
- έχετε ή είχατε καρδιολογικά προβλήματα (για παράδειγμα ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό) ή πόνους στο θώρακα, τη γνάθο και τη ράχη, μετά από καταβολή σωματικής προσπάθειας και εξαιτίας προβλημάτων με τη ροή του αίματος προς την καρδιά
- έχετε ασθένειες στον εγκέφαλο (για παράδειγμα καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο) ή νευρικές βλάβες (νευροπάθεια)
- έχετε διαταραχές του ισοζυγίου του ασβεστίου (φαίνονται στις εξετάσεις αίματος)
- έχετε διαβήτη
- αποβάλλετε την τροφή ή το νερό από το σώμα σας εξαιτίας σοβαρής ναυτίας και εμέτου
- έχετε διάρροια
- έχετε αφυδάτωση ή αφυδατώνεστε
- ο αριθμός των ιόντων στο αίμα σας είναι πολύ μικρός ή πολύ μεγάλος (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες φαίνονται στην εξέταση)
- έχετε ιστορικό οφθαλμικών προβλημάτων καθώς ενδέχεται να χρειαστείτε επιπρόσθετη παρακολούθηση των ματιών σας
- έχετε σοβαρή δερματική αντίδραση

Έλλειψη DPD: Η έλλειψη DPD είναι μια σπάνια πάθηση κατά τη γέννηση, που δεν σχετίζεται συνήθως με προβλήματα υγείας, εκτός αν λαμβάνετε ορισμένα φάρμακα. Εάν έχετε μια μη διεγνωσμένη έλλειψη DPD και πάρετε Capecitabine Accord, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο για οξεία πρώιμη έναρξη σοβαρών μορφών των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στην παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως εάν ανησυχείτε για κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν παρατηρήσετε κάποια επιπρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παιδιά και έφηβοι

Το Capecitabine Accord δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους. Μη δίνετε το Capecitabine Accord σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Capecitabine Accord

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας είναι ενήμερος εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή ενδέχεται 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. Πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί αν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- για την ουρική αρθρίτιδα (αλλοπουρινόλη),
- αντιπηκτικά φάρμακα (κουμαρίνη, βαρφαρίνη),
- διάφορα αντικα φάρμακα (sorivudine και brivudine),
- φάρμακα για σπασμούς ή τρόμο (φαινοτοΐνη)
- ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση του καρκίνου (α-ιντερφερόνη)
- ακτινοθεραπεία και κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου (φυλλινικό οξύ, οξαλιπλάτινη, μπεβασιζουμάμπη).
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας φυλλικού οξέος.

Capecitabine Accord με τροφές και ποτά

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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. Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αν είστε έγκυος, αν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δεν πρέπει να λαμβάνετε το Capecitabine Accord αν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε. Δε θα πρέπει να θηλάζετε αν λαμβάνετε το Capecitabine Accord.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Capecitabine Accord μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζαλάδα, ναυτία ή κούραση. Είναι επομένως πιθανόν να επηρεάσει το Capecitabine Accord την ικανότητά σας στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανημάτων. Μην οδηγείτε εάν αισθάνεστε ζάλη, ναυτία ή κούραση μετά από τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Το Capecitabine Accord περιέχει

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

3. Πώς να πάρετε το Capecitabine Accord

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 Capecitabine Accord θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνον από γιατρό που διαθέτει εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων.

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει μια δόση και ένα σχήμα αγωγής το οποίο είναι κατάλληλο για σας. Η δόση του Capecitabine Accord 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/m^2 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 $1,7 \text{ m}^2$ 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 $2,00 \text{ m}^2$ 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.**
- Είναι σημαντικό να παίρνετε όλο το φάρμακό σας όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας.

Τα δισκία Capecitabine Accord λαμβάνονται συνήθως για 14 ημέρες ακολουθούμενα από μια 7ήμερη περίοδο διακοπής (όταν δεν χορηγούνται 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/m^2 ανά επιφάνεια σώματος, και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε τα δισκία σε διαφορετική χρονική περίοδο (πχ. κάθε μέρα, χωρίς περίοδο διακοπής).

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

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Capecitabine Accord από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Capecitabine Accord από την κανονική, επικοινωνήστε με το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό πριν πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν λάβετε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα καπεσιταβίνης από την κανονική, ενδέχεται να εμφανίσετε τις εξής παρενέργειες: 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 του αριθμού ορισμένων τύπων κυττάρων αίματος). Εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Capecitabine Accord

Μην πάρετε καθόλου τη δόση που. **Μην** διπλασιάσετε την επόμενη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Αντ' αυτού, συνεχίστε το κανονικό δοσολογικό σχήμα και ελέγξτε το με το γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Capecitabine Accord

Δεν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες όταν σταματήσει η αγωγή με καπεσιταβίνη. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείτε κουμαρινικά αντιπηκτικά (τα οποία περιέχουν π.χ. φαινπροκουμόνη), διακοπή του capecitabine 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 Capecitabine Accord αμέσως και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αν εμφανιστεί κάποιο από αυτά τα συμπτώματα:

- **Διάρροια:** αν έχετε μία αύξηση 4 ή περισσότερων κενώσεων του εντέρου συγκριτικά με τις φυσιολογικές κενώσεις του εντέρου κάθε μέρα ή διάρροια τη νύχτα.
- **Έμετος:** αν κάνετε έμετο περισσότερο από μία φορά σε περίοδο ενός 24ώρου.
- **Ναυτία:** αν χάσετε την όρεξή σας και η ποσότητα τροφής που τρώτε καθημερινά είναι πολύ λιγότερη από τη συνηθισμένη.
- **Στοματίτιδα:** αν εμφανίσετε πόνο, κοκκινίλα, πρήξιμο ή πληγές στο στόμα σας.
- **Δερματική αντίδραση χειρός και ποδός:** αν εμφανίσετε πόνο, πρήξιμο, κοκκινίλα ή μυρμήγκιασμα στα χέρια ή/και στα πόδια.
- **Πυρετός:** αν έχετε θερμοκρασία 38°C ή μεγαλύτερη.
- **Λοίμωξη:** εάν παρατηρήσετε σημεία λοίμωξης που προκαλείται από βακτήρια ή ιούς ή άλλους μικροοργανισμούς.
- **Πόνος στο θώρακα:** αν εμφανίσετε πόνο που εντοπίζεται στο κέντρο του θώρακα, ιδιαίτερα αν 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 που 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.
- **Ανεπάρκεια DPD:** εάν έχετε γνωστή ανεπάρκεια DPD, διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο για οξεία πρόωμη έναρξη τοξικότητας και σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων ανεπιθύμητων αντιδράσεων που προκαλούνται από την Capecitabine Accord (π.χ. στοματίτιδα, φλεγμονή βλεννογόνου, διάρροια, ουδετεροπενία και νευροτοξικότητα).

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

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 η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι δυνατό να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στα 10 άτομα είναι:

- πόνος στην κοιλιά
- 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 εμφανίζεται μια ανεπιθύμητη ενέργεια. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει να μειώσετε τη δόση και/ή να διακόψετε προσωρινά την αγωγή με το Caracitabine Accord. Αυτό θα βοηθήσει στο να μειωθεί η πιθανότητα μια ανεπιθύμητη ενέργεια να συνεχιστεί ή να γίνει σοβαρή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (είναι δυνατό να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους) που περιλαμβάνουν

- μειώσεις στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων ή ερυθρών αιμοσφαιρίων (παρατηρούνται στις εξετάσεις)
- αφυδάτωση, απώλεια σωματικού βάρους
- αϋπνία, κατάθλιψη
- πονοκέφαλος, υπνηλία, ζάλη, μη φυσιολογική αίσθηση στο δέρμα (αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηγκιάσματος), αλλαγές στη γεύση
- ερεθισμός ματιών, αύξηση δακρύρροιας, ερυθρότητα των ματιών (επιπεφυκίτιδα)
- φλεγμονή των φλεβών (θρομβοφλεβίτιδα)
- αναπνευστική δυσχέρεια, αιμορραγίες στη μύτη, βήχας, ρινική καταρροή
- απλοί έρπητες ή άλλες λοιμώξεις από 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 δέρματος, ξηροδερμία, φαγούρα (κνησμός), αποχρωματισμός δέρματος, απώλεια δέρματος, φλεγμονή δέρματος, διαταραχή των νυχιών
- πόνος στις αρθρώσεις ή στα άκρα, το θώρακα ή την πλάτη
- πυρετός, πρήξιμο στα άκρα, αίσθημα αδιαθεσίας
- προβλήματα ηπατικής λειτουργίας (παρατηρούνται στις εξετάσεις αίματος) και αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (απεκκρίνεται από το ήπαρ)

Στις όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα) περιλαμβάνονται οι εξής:

- αιματολογική λοίμωξη, ουρολοίμωξη, δερματική λοίμωξη, λοιμώξεις στη μύτη και το λαιμό, μυκητιασικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων στο στόμα), γρίπη, γαστρεντερίτιδα, οδοντικό απόστημα
- οζίδια κάτω από το δέρμα (λίπωμα)
- μείωση του αριθμού των κυττάρων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, αραιώση του αίματος (παρατηρείται σε εξετάσεις)

- αλλεργία
- διαβήτης, μείωση των επιπέδων καλίου στο αίμα, υποσιτισμός, αύξηση των λιπιδίων στο αίμα
- συγγενική κατάσταση, κρίσεις πανικού, κατάθλιψη, μειωμένη λίμπιτο
- δυσκολία στην ομιλία, έκπτωση της μνήμης, απώλεια του συντονισμού των κινήσεων, διαταραχή ισορροπίας, λιποθυμία, νευρική βλάβη (νευροπάθεια) και προβλήματα στις αισθήσεις
- θολή όραση ή διπλωπία
- ίλιγγος, πόνος στο αυτί
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός και αίσθημα παλμών (αρρυθμίες), πόνος στο θώρακα και καρδιακή προσβολή (έμφραγμα)
- θρόμβοι αίματος στις εν τω βάθει φλέβες, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, εξάψεις, κρύα άκρα (άνω και κάτω άκρα), μωβ κηλίδες στο δέρμα
- θρόμβοι στις πνευμονικές φλέβες (πνευμονική εμβολή), κατάρρευση πνεύμονα, αιμόπτυση, άσθμα, δύσπνοια κατά την προσπάθεια
- απόφραξη εντέρου, συλλογή υγρού στην κοιλιά, φλεγμονή στο λεπτό ή το παχύ έντερο, το στομάχι ή τον οισοφάγο, πόνος στην κάτω κοιλία, κοιλιακή δυσφορία, οπισθοστερνικό καύσος (παλινδρόμηση του φαγητού από το στομάχι), αίμα στα κόπρανα
- ίκτερος (κιτρίνισμα δέρματος και ματιών)
- δερματικό έλκος και φλύκταινα, αντίδραση του δέρματος στο ηλιακό φως, κοκκίνισμα των παλαμών, πρήξιμο ή πόνος στο πρόσωπο
- πρήξιμο ή δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνος στα οστά, μυϊκή αδυναμία ή δυσκαμψία,
- συλλογή υγρού στους νεφρούς, αύξηση της συχνότητας ούρησης κατά τη διάρκεια της νύχτας, ακράτεια, αίμα στα ούρα, αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα (σημείο νεφρικής δυσλειτουργίας)
- ασυνήθιστη αιμορραγία του κόλπου
πρήξιμο (οίδημα), ρίγη και τρέμουλο

Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές όταν η καπεσιταβίνη χρησιμοποιείται με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε αυτό το πλαίσιο είναι οι εξής:

Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα) περιλαμβάνονται οι εξής:

- μείωση των επιπέδων νατρίου, μαγνησίου ή καλίου στο αίμα, αύξηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα
- νευρικός πόνος
- αίσθημα κουδουνίσματος ή βουίσματος στα αυτιά (εμβοές), απώλεια ακοής
- φλεβική φλεγμονή
- λόξυγγας, αλλαγή της φωνής
- πόνος ή αλλοιωμένη/μη φυσιολογική αίσθηση στο στόμα, πόνος στη σιαγόνα
- εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- μυϊκός σπασμός
- δυσκολία στην ούρηση, αίμα ή λευκώματα στα ούρα
- μωλωπισμός ή αντίδραση στο σημείο της ένεσης (προκαλείται από φάρμακα τα οποία χορηγούνται ταυτόχρονα μέσω ένεσης)

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

- στένωση ή απόφραξη του δακρυϊκού πόρου (στένωση δακρυϊκού πόρου)
- ηπατική ανεπάρκεια
- φλεγμονή που οδηγεί σε δυσλειτουργία ή απόφραξη της έκκρισης χολικών οξέων (χολοστατική ηπατίτιδα)
- συγκεκριμένες μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT)
- συγκεκριμένοι τύποι αρρυθμιών [συμπεριλαμβανομένων της κοιλιακής μαρμαρυγής, της πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) και της βραχυκαρδίας]

- φλεγμονή των ματιών που προκαλεί πόνο στα μάτια και, ενδεχομένως, προβλήματα όρασης
- φλεγμονή του δέρματος που προκαλεί κόκκινες λεπιδωτές κηλίδες και οφείλεται σε μια ασθένεια του ανοσοποιητικού συστήματος

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).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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. 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 φυλάσσεται το Capecitabine Accord

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

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου blister μετά τη ΛΗΞΗ.

Για blister αλουμίνιο-αλουμινίου

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Για blister PVC/PVdC-αλουμινίου (διάτρητο μονάδων δόσης)

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Capecitabine Accord

Η δραστική ουσία είναι η καπεσιταβίνη

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg καπεσιταβίνης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg καπεσιταβίνης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 500 mg καπεσιταβίνης

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: άνυδρη λακτόζη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου (για τα 150 mg): υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο σιδήρου, κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172), τάλκη

Επικάλυψη δισκίου (για τα 300 mg): υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκη

Επικάλυψη δισκίου (για τα 500 mg): υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), κίτρινο οξείδιο σιδήρου, κόκκινο οξείδιο σιδήρου (E172), τάλκη

Εμφάνιση του Capecitabine Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Capecitabine Accord 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χρώματος ανοιχτού ροδακινί, επιμήκους σχήματος, μήκους 11,4 mm και πλάτους 5,3 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «150» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

Τα Capecitabine Accord 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία επιμήκους σχήματος, μήκους 14,6 mm και πλάτους 6,7 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «300» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

Τα Capecitabine Accord 500 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χρώματος ροδακινί, επιμήκους σχήματος, μήκους 15,9 mm και πλάτους 8,4 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «500» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη από την άλλη πλευρά.

Το Capecitabine Accord διατίθεται σε συσκευασίες τύπου blister που περιέχουν 30, 60 ή 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή σε διάτρητες συσκευασίες τύπου blister μονάδων δόσης που περιέχουν 30 x 1, 60 x 1 ή 120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παραγωγός

Accord Healthcare Limited,
Sage house, 319 Pinner Road, Harrow HA1 4HF, Ηνωμένο Βασίλειο

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola, PLA 3000, Μάλτα

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>