1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine medac 150 mg filmom obalené tablety
Capecitabine medac 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Capecitabine medac 150 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

Capecitabine medac 500 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Capecitabine medac 150 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 7 mg bezvodej laktózy

Capecitabine medac 500 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg bezvodej laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Capecitabine medac 150 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety sú bikonvexné tablety svetlobroskyňovej farby a podlhovastého tvaru s dĺžkou 11,4 mm a šírkou 5,3 mm s označením „150“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Capecitabine medac 500 mg filmom obalené tablety
Filmom obalené tablety sú bikonvexné tablety broskyňovej farby a podlhovastého tvaru s dĺžkou 15,9 mm a šírkou 8,4 mm a s označením „500“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Capecitabine medac je indikovaná na liečbu:
- na adjuvantnú liečbu pacientom po operácii karcinómu hrubého čreva III. štádia (podľa Dukesa stupeň C) (pozri časť 5.1).
- metastatického kolorektálneho karcinómu (pozri časť 5.1).
- ako liek prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka v kombinácii s režimom na báze platiny (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s docetaxelom (pozri časť 5.1) na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie. Predošlá liečba mala obsahovať antracyklín.

- ako monoterapia pacientom s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo pacientom, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Capecitabine medac má predpisovať iba kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov. Počas prvého cyklu liečby sa odporúča starostlivé sledovanie všetkých pacientov.

Ak dôjde k progresii ochorenia alebo k toxickým prejavom, ktoré pacient netoleruje, liečba sa má ukončiť. Výpočty štandardnej a zníženej dávky lieku Capecitabine medac na základe plochy povrchu tela pre úvodnú dávku 1 250 mg/m² sú uvedené v tabuľke 1 a pre úvodnú dávku 1 000 mg/m² sú uvedené v tabuľke 2.

Dávkovanie
Odporúčané dávkovanie (pozri časť 5.1):

Monoterapia
Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a karcinóm prsníka
Keď sa kapecitabín podáva v monoterapii, odporúčaná úvodná dávka v adjuvantnej liečbe karcinómu hrubého čreva, metastatického kolorektálneho karcinómu alebo lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka je 1 250 mg/m², podávaná dvakrát denne (ráno a večer; t.j. celková denná dávka je 2 500 mg/m²) počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby. Adjuvantná liečba pacientov s karcinómom hrubého čreva v štádiu III má trvať 6 mesiacov.

Kombinovaná liečba
Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a karcinóm žalúdka
V kombinovanej liečbe sa má odporúčaná úvodná dávka kapecitabínu znížiť na dávku 800 - 1 000 mg/m², ak sa podáva dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby alebo na dávku 625 mg/m² dvakrát denne, ak sa podáva kontinuálne (pozri časť 5.1). V kombinácii s irinotekanom je odporúčaná začiatočná dávka 800 mg/m², ak sa podáva dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby v kombinácii s irinotekanom 200 mg/m² v deň 1. Zaradenie bevacizumabu v kombinovanom režime nemá účinok na úvodnú dávku kapecitabínu.
Podľa súhrnu charakteristických vlastností cisplatiny sa má pred liečbou cisplatinou, a teda aj pred liečbou kombináciou kapecitabínu a cisplatiny, podať premedikácia na udržiavanie dostatočnej hydratácie a na prevenciu emézy. U pacientov, ktorí dostávajú liečbu kombináciou kapecitabínu a oxaliplatiny sa podľa Súhrnu charakteristických vlastností oxaliplatiny odporúča premedikácia antiemetikami. U pacientov s karcinómom hrubého čreva v III. štádiu sa odporúča adjuvantná liečba v trvaní 6 mesiacov.

Karcinóm prsníka
V kombinácii s docetaxelom sa v liečbe metastatického karcinómu prsníka odporúča úvodná dávka kapecitabínu 1 250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby, v kombinácii s docetaxelom v dávke 75 mg/m², ktorý sa podáva formou 1 hodinu trvajúcej i. v. infúzie, raz za 3 týždne. Podľa súhrnu charakteristických vlastností docetaxelu sa má pred liečbou docetaxelom, a teda aj pred liečbou kombináciou kapecitabínu a docetaxelu, podať premedikácia perorálnymi kortikosteroidmi, napr. dexametazónom.

Výpočty dávky Capecitabine medac

Tabuľka 1 Výpočty štandardnej a zníženej dávky kapecitabínu na základe plochy povrchu tela pre úvodnú dávku 1 250 mg/m²

	Dávka 1 250 mg/m² (dvakrát denne)				
	Plná dávka 1 250 mg/m²	Počet 150 mg tabliet a/alebo 500 mg tabliet pre jednotlivú dávku (každá jednotlivá dávka sa má podať ráno a večer)		Znížená dávka (75 %) 950 mg/m²	Znížená dávka (50 %) 625 mg/m²
Plocha povrchu tela (m²)	Jednotlivá dávka (mg)	150 mg	500 mg	Jednotlivá dávka (mg)	Jednotlivá dávka (mg)
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	2	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

Tabuľka 2 Výpočty štandardnej a zníženej dávky kapecitabínu na základe plochy povrchu tela pre úvodnú dávku 1 000 mg/m²

	Dávka 1 000 mg/m² (dvakrát denne)				
	Plná dávka 1 000 mg/m²	Počet 150 mg tabliet a/alebo 500 mg tabliet pre jednotlivú dávku (každá jednotlivá dávka sa má podať ráno a večer)		Znížená dávka (75 %) 750 mg/m²	Znížená dávka (50 %) 500 mg/m²
Plocha povrchu tela (m²)	Jednotlivá dávka (mg)	150 mg	500 mg	Jednotlivá dávka (mg)	Jednotlivá dávka (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Úprava dávkovania počas liečby

Všeobecné informácie
Toxicita kapecitabínu sa dá zvládnuť symptomatickou liečbou a/alebo úpravou dávky (zníženie dávok alebo prerušenie liečby). Ak sa raz dávka zníži, nemá sa neskôr opäť zvyšovať. Pri toxicitách, ktoré sa podľa názoru lekára pravdepodobne nestanú závažnými ani život ohrozujúcimi, napr. alopécia, porucha vnímania chuti, zmeny nechtov, môže liečba pokračovať v rovnakej dávke bez jej znižovania alebo bez prerušenia liečby. Pacienti užívajúci kapecitabín sa majú informovať, aby ihneď prerušili liečbu, ak sa u nich vyskytne stredne závažná alebo závažná toxicita. Dávky kapecitabínu, ktoré sa vynechajú pre prejavy toxicity, sa nenahrádzajú. Pri známkach toxicity sa odporúčajú nasledovné úpravy dávkovania:

Tabuľka 3 Schéma redukcie dávok kapecitabínu (3 týždňový liečebný cyklus alebo kontinuálna liečba)

Stupne toxicity*	**Zmena dávok počas liečebného cyklu**	**Úprava dávkovania pre nasledujúci cyklus/dávku (% úvodnej dávky)**
• *Stupeň 1*	Udržiavať dávkovú hladinu	Udržiavať dávkovú hladinu
• *Stupeň 2*		
- prvý výskyt	Prerušiť liečbu až do úpravy toxicity na 0 alebo I. stupeň	100 %
- druhý výskyt		75 %
- tretí výskyt		50 %
- štvrtý výskyt	Liečbu ukončiť natrvalo	Neaplikovateľné
• *Stupeň 3*		
- prvý výskyt	Prerušiť liečbu až do úpravy toxicity na 0. alebo I. stupeň	75 %
- druhý výskyt		50 %
- tretí výskyt	Liečbu ukončiť natrvalo	Neaplikovateľné
• *Stupeň 4*		
- prvý výskyt	Liečbu vysadiť natrvalo *alebo* prerušiť liečbu až do úpravy toxicity na 0. alebo I. stupeň, ak si lekár myslí, že je to v najlepšom záujme pacienta	50 %
- druhý výskyt	Liečbu vysadiť natrvalo	Neaplikovateľné

* Podľa všeobecne používaných kritérií toxicity (verzia 1) Skupiny pre klinické štúdie Národného onkologického ústavu v Kanade (NCIC CTG) alebo všeobecne používaných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE) Programu hodnotiaceho liečbu rakoviny, Národného onkologického ústavu v USA, verzia 4.0. Syndróm „ruka-noha“ (*hand-foot syndrome,* HFS) a hyperbilirubinémia, pozri časť 4.4.

Hematológia
Pacienti s východiskovým počtom neutrofilov < 1,5 x 10^9/l a/alebo počtom trombocytov < 100 x 10^9/l pred liečbou sa nemajú liečiť kapecitabínom. Ak neplánované laboratórne vyšetrenia počas liečebného cyklu ukazujú, že počet neutrofilov klesol pod 1,0 x 10^9/l alebo že počet trombocytov klesol pod 75 x 10^9/l, liečba kapecitabínom sa má prerušiť.

Úpravy dávkovania z dôvodu prejavov toxicity, keď sa kapecitabín používa v 3-týždňovom liečebnom cykle v kombinácii s inými liekmi
Keď sa kapecitabín používa v 3-týždňovom liečebnom cykle v kombinácii s inými liekmi, úpravy dávkovania z dôvodu prejavov toxicity sa majú robiť podľa vyššie uvedenej tabuľky 3 pre kapecitabín a podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností.

Ak sa v čase začatia ďalšieho liečebného cyklu musí odložiť podanie buď kapecitabínu, alebo iného lieku (liekov), má sa prerušiť podávanie celej liečby až do času, kedy sa môže obnoviť liečba všetkými liekmi.

Pri prejavoch toxicity počas liečebného cyklu, ktoré podľa lekára nesúvisia s kapecitabínom, má liečba kapecitabínom pokračovať a dávka druhého lieku sa má upraviť podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností.

Ak sa podávanie ďalšieho/ďalších liekov musí ukončiť natrvalo, liečba kapecitabínom môže pokračovať, ak sa dodržia požiadavky pre znovu začatie liečby kapecitabínom.

Toto odporúčanie platí pre všetky indikácie a pre všetky osobitné skupiny pacientov.

Úpravy dávkovania z dôvodu prejavov toxicity, keď sa kapecitabín používa kontinuálne v kombinácii s inými liekmi
Keď sa kapecitabín používa kontinuálne v kombinácii s inými liekmi, úpravy dávkovania z dôvodu prejavov toxicity sa majú robiť podľa vyššie uvedenej tabuľky 3 pre kapecitabín a podľa príslušného súhrnu charakteristických vlastností iného lieku (liekov).

Úprava dávkovania u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie pečene
Vzhľadom na nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti lieku u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je možné odporučiť úpravu dávkovania v tejto populácii pacientov. Nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s ochorením pečene ako je cirhóza alebo hepatitída.

Porucha funkcie obličiek
Kapecitabín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu < 30 ml/min [Cockroft a Gault]). Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu 30 – 50 ml/min) je vyšší ako v celkovej populácii. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby sa odporúča znížiť úvodnú dávku na 75 % úvodnej dávky 1 250 mg/m². U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby sa nevyžaduje zníženie dávky, ak úvodná dávka bola 1 000 mg/m². Začiatočná dávka sa nemá meniť u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu 51 – 80 ml/min). Ak sa u pacienta počas liečby vyskytne nežiaduci účinok 2., 3. alebo 4. stupňa, je potrebné ho starostlivo sledovať, odporúča sa urýchlene prerušiť liečbu a ďalšiu dávku upraviť podľa tabuľky 3 uvedenej vyššie. Ak počas liečby vypočítaná hodnota klírensu kreatinínu klesne pod hodnotu 30 ml/min, liečba liekom Capecitabine medac sa má ukončiť. Odporúčania k úprave dávkovania pri poruche funkcie obličiek platia pre monoterapiu aj pre kombinovanú liečbu kapecitabín/docetaxel (pozri tiež nižšie uvedenú časť „Starší pacienti“).

Starší pacienti
Pri monoterapii kapecitabínom nie je potrebná úprava úvodnej dávky. Na druhej strane výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa bol častejší v skupine pacientov ≥ 60 rokov v porovnaní s mladšími pacientmi.

Keď sa kapecitabín používal v kombinácii s inými liekmi, u starších pacientov (≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími pacientmi vyskytlo viac nežiaducich reakcií na liek (*adverse drug reactions,* ADR) 3. stupňa a 4. stupňa, vrátane nežiaducich reakcií na liek, ktoré viedli k ukončeniu liečby. U pacientov ≥ 60 rokov sa odporúča starostlivé sledovanie.
- *V kombinácii s docetaxelom*: U pacientov vo veku 60 rokov sa pozoroval vyšší výskyt nežiaducich reakcií a závažných nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa spojených s liečbou (pozri časť 5.1). U pacientov vo veku 60 rokov alebo starších sa odporúča znížiť úvodnú dávku kapecitabínu na 75 % (950 mg/m² dvakrát denne). Ak sa u pacientov vo veku 60 rokov liečených zníženou dávkou kapecitabínu v kombinácii s docetaxelom neprejaví toxicita, môže sa dávka kapecitabínu opatrne zvýšiť na 1 250 mg/m² dvakrát denne.

Pediatrická populácia
Použitie lieku Capecitabine medac u pediatrickej populácie s indikáciou karcinómu hrubého čreva, kolorektálneho karcinómu, karcinómu žalúdka a prsníka nie je relevantné.

Spôsob podávania
Tablety Capecitabine medac sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou do 30 minút po jedle.
Tablety Capecitabine medac sa nemajú drviť ani krájať.

4.3 Kontraindikácie

- Anamnéza ťažkých a neočakávaných reakcií na liečbu fluórpyrimidínmi.

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo fluóruracil.
- Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4).
- Počas gravidity a dojčenia.
- Pacienti s ťažkou leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou.
- Pacienti so závažným poškodením pečene.
- Pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min).
- Nedávna alebo súbežná liečba brivudínom (pozri časti 4.4 a 4.5 pre liekovú interakciu).
- Ak je kontraindikácia na niektorý z liekov používaných v kombinovanom režime, tento liek sa nemá používať.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Toxické prejavy, ktoré obmedzujú dávkovanie
Medzi toxické prejavy, ktoré limitujú dávkovanie lieku, patrí hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť, stomatitída a syndróm „ruka-noha“ (*hand-foot syndrome* (HFS), kožná reakcia na ruke a nohe, palmárno-plantárna erytrodyzestézia). Väčšina nežiaducich reakcií má reverzibilný charakter a nevyžaduje si trvalé ukončenie liečby, hoci môže byť potrebné vysadiť niektoré dávky alebo znížiť dávkovanie.

Hnačka
Pacienti so závažnou hnačkou sa majú starostlivo sledovať a v prípade rozvoja dehydratácie sa im majú doplniť tekutiny a iónymajú doplniť tekutiny a elektrolytelektrolyt. Okrem toho sa môžu použiť bežné lieky proti hnačke (napr. loperamid). Hnačka 2. stupňa podľa NCIC CTC sa definuje ako 4 - 6 stolíc denne alebo v noci, hnačka 3. stupňa ako 7 – 9 stolíc denne alebo inkontinencia a malabsorpcia a hnačka 4. stupňa ako 10 stolíc denne a viac alebo hnačka s prímesou krvi, príp. nutnosť parenterálnej podpornej výživy. V prípade potreby sa má uplatniť zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Dehydratácia
Pred liečbou sa má predísť dehydratácii alebo ju korigovať. Pacienti s anorexiou, asténiou, nauzeou, vracaním alebo hnačkou sa môžu rýchlo dehydratovať. Dehydratácia môže spôsobiť akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s už existujúcou zníženou funkciou obličiek alebo ak sa kapecitabín podáva súbežne so známymi nefrotoxickými liekmi. Akútne zlyhanie obličiek sekundárne po dehydratácii môže byť potenciálne smrteľné. Ak dôjde k 2. (alebo vyššiemu) stupňu dehydratácie, musí sa ihneď prerušiť liečba kapecitabínom a upraviť dehydratácia. V liečbe sa nesmie pokračovať, pokiaľ nie je pacient rehydratovaný a pokiaľ sa príčiny dehydratácie neodstránia alebo nie sú pod kontrolou. V prípade potreby sa má uplatniť úprava dávky z dôvodu dehydratácie (pozri časť 4.2).

Syndróm „ruka-noha“
HFS, známy tiež ako kožná reakcia na ruke a nohe alebo palmárno-plantárna erytrodyzestézia alebo akrálny erytém navodený chemoterapiou. 1. stupeň HFS sa definuje ako necitlivosť, dyzestézia/parestézia, mravenčenie, nebolestivý opuch alebo erytém na rukách a/alebo nohách, prípadne nepríjemný pocit, ktorý nenarúša každodenné aktivity pacienta.
2. stupeň HFS je bolestivý erytém a opuch rúk a/alebo nôh, prípadne nepríjemný pocit, ktorý ovplyvňuje každodenné aktivity pacienta.
3. stupeň HFS je vlhké olupovanie, tvorba vriedkov a pľuzgierov a veľká bolesť rúk a/alebo nôh a/alebo veľmi nepríjemný pocit, ktorý znemožňuje pacientovi pracovať alebo vykonávať každodenné aktivity. Pretrvávajúci alebo závažný HFS (2. stupeň a vyšší) môže eventuálne viesť k vymiznutiu odtlačkov prstov, čo môže znemožniť identifikáciu pacienta.
Ak dôjde k rozvoju 2. alebo 3. stupňa HFS, podávanie kapecitabínu sa musí okamžite prerušiť až do ústupu tohto nežiaduceho účinku alebo zníženia jeho závažnosti na 1. stupeň. Po 3. stupni HFS sa majú znížiť nasledujúce dávky kapecitabínu. Keď sa kapecitabín a cisplatina používajú v kombinácii, použitie vitamínu B6 (pyridoxín) na symptomatickú alebo sekundárnu profylaktickú liečbu HFS sa neodporúča, pretože boli publikované správy o tom, že môže znížiť účinnosť cisplatiny. K dispozícii sú údaje, ktoré naznačujú, že dexpantenol je účinný v profylaxii HFS u pacientov liečených kapecitabínom.

Kardiotoxicita
Liečbu fluórpyrimidínmi sprevádzali kardiotoxické prejavy vrátane infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmií, kardiogénneho šoku, náhlej smrti a zmien na EKG (vrátane veľmi zriedkavých prípadov predĺženia QT intervalu). Tieto nežiaduce účinky sa môžu častejšie vyskytnúť u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca. U pacientov, ktorí užívajú kapecitabín, sa hlásili srdcové arytmie (vrátane fibrilácie komôr, „torsade de pointes“ a bradykardie), angina pectoris, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie a kardiomyopatia. U pacientov s anamnézou závažného ochorenia srdca, arytmií a anginy pectoris sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.8).

Hypo- alebo hyperkalciémia
Počas liečby kapecitabínom sa vyskytli prípady hypokalciémie alebo hyperkalciémie. U pacientov s existujúcou hypokalciémiou alebo hyperkalciémiou sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.8).

Ochorenia centrálneho alebo periférneho nervového systému
Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s ochoreniami centrálneho alebo periférneho nervového systému, napr. metastázami v mozgu alebo neuropatiou (pozri časť 4.8).

Diabetes mellitus alebo poruchy elektrolytov
U diabetikov alebo u pacientov s poruchami iónov sa vyžaduje zvýšená opatrnosť pre možné zhoršenie týchto stavov počas liečby kapecitabínom.

Antikoagulácia kumarínovými derivátmi
V interakčnej štúdii s jednorazovými dávkami warfarínu došlo k signifikantnému zvýšeniu (+ 57 %) priemerných hodnôt AUC S-warfarínu. Tieto výsledky naznačujú interakciu, pravdepodobne vďaka inhibícii izoenzýmového systému cytochrómu P450 2C9 kapecitabínom. Pacienti liečení súčasne kapecitabínom a perorálnymi antikoagulanciami kumarínového typu sa musia pozorne sledovať (International Normalised Ratio [INR] alebo protrombínový čas) a dávka antikoagulancia sa má podľa výsledkov adekvátne upraviť (pozri časť 4.5).

Brivudín
Brivudín sa nesmie súbežne podávať s kapecitabínom. Pri tejto liekovej interakcii boli hlásené fatálne prípady. Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby kapecitabínom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brividínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke kapecitabínu (pozri časti 4.3 a 4.5). V prípade náhodného podania brivudínu pacientom, ktorí sú liečení kapecitabínom, je potrebné prijať účinné opatrenia na zníženie toxicity kapecitabínu. Odporúča sa okamžité prijatie do nemocnice. Majú sa začať všetky opatrenia na prevenciu systémových infekcií a dehydratácie.

Porucha funkcie pečene
Vzhľadom na chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti kapecitabínu u pacientov s poškodením funkcie pečene sa majú pacienti s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene starostlivo sledovať, bez ohľadu na prítomnosť alebo chýbanie metastáz v pečeni. Podávanie kapecitabínu sa má prerušiť, ak sa v dôsledku liečby zvýši hladina bilirubínu nad 3-násobok hornej hranice normy (ULN) alebo ak sa hodnoty transamináz (AST, ALT) zvýšia > 2,5 x ULN. Monoterapia kapecitabínom môže pokračovať, keď hodnoty bilirubínu klesnú na ≤ 3 x ULN alebo pečeňové aminotransferázy klesnú na ≤ 2,5 x ULN.

Porucha funkcie obličiek
Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4 stupňa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) je vyšší ako v celkovej populácii (pozri časti 4.2 a 4.3).

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD)
Aktivita DPD obmedzuje rýchlosť katabolizmu 5-fluóruracilu (pozri časť 5.2). U pacientov s nedostatkom DPD preto existuje zvýšené riziko toxicity súvisiacej s fluórpyrimidínmi vrátane stomatitídy, hnačky, zápalu slizníc, neutropénie a neurotoxicity.

Toxicita súvisiaca s nedostatkom DPD zvyčajne nastáva počas prvého cyklu liečby alebo po zvýšení dávky.

Úplný nedostatok DPD
Úplný nedostatok DPD je zriedkavý (postihuje 0,01 – 0,5 % populácie belochov). Pacienti s úplným nedostatkom DPD sú vystavení vysokému riziku život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity a nesmú byť liečení Capecitabine emdac (pozri časť 4.3).

Čiastočný nedostatok DPD
Odhaduje sa, že čiastočný nedostatok DPD postihuje 3 – 9 % populácie belochov. Pacienti s čiastočným nedostatkom DPD sú vystavení zvýšenému riziku závažnej a potenciálne život ohrozujúcej toxicity. Pre zníženie tejto toxicity sa má zvážiť zníženie začiatočnej dávky. Nedostatok DPD sa má považovať za parameter, ktorý sa má zohľadniť spolu s inými bežnými opatreniami na zníženie dávky. Zníženie začiatočnej dávky môže mať vplyv na účinnosť liečby. Ak sa závažná toxicita nevyskytla, nasledujúce dávky môžu byť zvýšené pri pozornom sledovaní.

Vyšetrenie nedostatku DPD
Vyšetrenie fenotypu a/alebo genotypu pred začatím liečby Capecitabine medac sa odporúča napriek nejasnostiam týkajúcim sa optimálnych vyšetrovacích metód pred liečbou. Majú sa zvážiť príslušné klinické odporúčania.

Zhoršená funkcia obličiek môže viesť k zvýšeným hladinám uracilu v krvi s rizikom nesprávnej diagnózy nedostatku DPD u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Kapecitabín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD
Vyšetrenie prítomnosti zriedkavých mutácií génu DPYD pred liečbou môže identifikovať pacientov s nedostatkom DPD.

Štyri varianty DPYD, konkrétne c.1905+1G>A [tiež známe ako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3 môžu spôsobiť úplný nedostatok alebo zníženie enzymatickej aktivity DPD. So zvýšeným rizikom závažnej alebo život ohrozujúcej toxicity môžu súvisieť aj iné zriedkavé varianty.

Je známe, že niektoré homozygotné a kombinované heterozygotné mutácie v lokuse génu DPYD (napr. kombinácie štyroch variantov s najmenej jednou alelou c.1905+1G>A alebo c.1679T>G) spôsobujú úplný alebo takmer úplný nedostatok enzymatickej aktivity DPD.

U pacientov s určitými heterozygotnými variantmi DPYD (vrátane variantov c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) bolo preukázané zvýšené riziko závažnej toxicity počas liečby fluórpyrimidínmi.

Frekvencia výskytu heterozygotného genotypu c.1905+1G>A v géne DPYD u pacientov bielej rasy je približne 1 %; 1,1 % pre variant c.2846A>T; 2,6 – 6,3 % pre variant c.1236G>A/HapB3 a 0,07 – 0,1 % pre variant c.1679T>G.

Údaje o frekvencii výskytu štyroch variantov DPYD v iných populáciách ako v populácii bielej rasy sú obmedzené. Štyri varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) sa v súčasnosti považujú za prakticky absentujúce v populácii afrického (afroamerického) alebo ázijského pôvodu.

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD
Na fenotypovú charakterizáciu nedostatku DPD sa pred liečbou odporúča stanovenie plazmatických hladín uracilu (U) ako endogénneho substrátu DPD.

Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa

má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínov. Hladiny uracilu v krvi sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek majú interpretovať s opatrnosťou (pozri vyššie „Vyšetrenie nedostatku DPD“).

Oftalmologické komplikácie
Pacienti sa majú starostlivo sledovať pre oftalmologické komplikácie, ako je keratitída a poruchy rohovky, najmä ak majú v anamnéze ochorenie očí. Liečba porúch očí sa má začať podľa klinickej potreby.

Závažné kožné reakcie
Kapecitabín môže vyvolať závažné kožné reakcie, napr. Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu. Liečba kapecitabínom sa musí natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých počas liečby vznikne závažná kožná reakcia.

Pomocné látky
Pretože tento liek obsahuje bezvodú laktózu ako pomocnú látku, pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie galaktózy, laponskou laktázovou deficienciou alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy nemajú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tablety Capecitabine medac sa nemajú drviť ani krájať. V prípade expozície pacienta alebo opatrovateľa rozdrveným alebo rozrezaným tabletám Capecitabine medac sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Interakcie s inými liekmi

Brivudín
Pozorovala sa klinicky významná lieková interakcia medzi brivudínom a fluórpyrimidínmi (napr. kapecitabín, 5-fluóruracil a tegafur) vyplývajúca z inhibície dihydropyrimidíndehydrogenázy navodenej brivudínom. Táto interakcia vedie k vyššej toxicite fluórpyrimidínov a môže byť fatálna. Z toho dôvodu sa brivudín nesmie podávať súbežne s kapecitabínom (pozri časti 4.3 a 4.4). Medzi ukončením liečby brivudínom a začiatkom liečby kapecitabínom musia uplynúť minimálne 4 týždne. Liečba brividínom sa môže začať 24 hodín po poslednej dávke kapecitabínu.

Cytochróm P-450 2C9 (CYP2C9) substráty
Okrem warfarínu, žiadne formálne interakčné štúdie medzi kapecitabínom a inými CYP2C9 substrátmi neboli vykonané. Starostlivo sa má postupovať, ak sa kapecitabín podáva s 2C9 substrátmi (napr. fenytoín). Pozri tiež interakcie s kumarínovými antikoagulanciami nižšie a časť 4.4.

Kumarínové antikoagulanciá
U pacientov, ktorí užívajú kapecitabín súčasne s antikoagulanciami kumarínového typu, napr. warfarínom a fenprokumonom, sa opísali odchýlky koagulačných parametrov a/alebo krvácanie. K týmto nežiaducim reakciám došlo v období niekoľkých dní až mesiacov od začiatku liečby kapecitabínom, v niektorých prípadoch aj v priebehu jedného mesiaca od ukončenia liečby kapecitabínom.

V klinickej farmakokinetickej interakčnej štúdii zvýšila liečba kapecitabínom AUC S-warfarínu o 57 % po jednotlivej dávke 20 mg warfarínu a hodnotu INR o 91 %. Keďže metabolizmus

R-warfarínu nebol ovplyvnený, výsledky naznačujú, že kapecitabín negatívne ovplyvňuje izoenzým 2C9, ale nemá vplyv na izoenzýmy 1A2 a 3A4. Pacienti, ktorí užívajú kapecitabín súčasne s antikoagulanciami kumarínového typu sa musia pravidelne vyšetrovať z hľadiska odchýlok koagulačných parametrov (PT alebo INR) a podľa toho upraviť dávky antikoagulancia.

Fenytoín
Počas súbežnej liečby kapecitabínom a fenytoínom sa v jednotlivých prípadoch opísali zvýšené plazmatické koncentrácie fenytoínu aj s následnými príznakmi intoxikácie fenytoínom. Pacienti užívajúci kapecitabín v kombinácii s fenytoínom sa musia pravidelne sledovať z hľadiska zvýšených hladín fenytoínu v plazme.

Kyselina listová/kyselina folinová
V štúdii kombinovanej liečby kapecitabínom a kyselinou listovou sa zistilo, že kyselina listová významnejšie neovplyvňuje farmakokinetiku kapecitabínu a jej metabolitov. Na druhej strane má kyselina listová vplyv na farmakodynamiku kapecitabínu a kyselina listová môže zvýšiť toxicitu kapecitabínu: maximálna tolerovaná dávka (MTD) kapecitabínu podávaná samostatne v rámci intermitentnej liečby je 3 000 mg/m² denne, kým v kombinácii s kyselinou listovou (2 x 30 mg p.o. denne) je táto hodnota iba 2 000 mg/m² denne. Zvýšená toxicita môže súvisieť s prechodom z režimu 5-FU/LV na režim s kapecitabínom. Môže to tiež súvisieť so suplementáciou kyseliny listovej pri deficite folátov v dôsledku podobnosti medzi kyselinou folinovou a kyselinou listovou.

Antacidá
Skúmal sa vplyv antacíd, ktoré obsahujú hydroxid hlinitý a hydroxid horečnatý na farmakokinetiku kapecitabínu. Plazmatické koncentrácie kapecitabínu a jedného metabolitu 5'-deoxy-5-fluórocytidínu (5'-DFCR) sa mierne zvýšili, nezistil sa však žiadny vplyv na 3 hlavné metabolity kapecitabínu: 5'-deoxy-5-fluórouridín (5'-DFUR), 5-FU a α-fluóro-β-alaním (FBAL).

Alopurinol
Pozorovali sa interakcie 5-FU s alopurinolom, ktoré viedli k možnej nižšej účinnosti 5-FU. Alopurinol sa nemá podávať súčasne s kapecitabínom.

Interferón alfa
Hodnota MTD kapecitabínu podávanej v kombinácii s interferónom alfa-2a (3 MIU/m² denne) bola 2 000 mg/m², kým hodnota MTD kapecitabínu v monoterapii bola 3 000 mg/m² denne.

Rádioterapia
Hodnota MTD kapecitabínu v monoterapii pri prerušovanom režime je 3 000 mg/m² denne, zatiaľ čo v kombinácii s rádioterapiou rektálneho karcinómu je MTD kapecitabínu 2 000 mg/m² denne pri kontinuálnom režime alebo pri dennom podávaní od pondelka do piatku počas 6-týždňovej liečby rádioterapiou.

Oxaliplatina
Keď sa kapecitabín podával v kombinácii s oxaliplatinou alebo v kombinácii s oxaliplatinou a bevacizumabom, nedošlo k žiadnym klinicky významným rozdielom v expozícii kapecitabínu alebo jeho metabolitov, voľnej (neviazanej) platine alebo celkovej platine.

Bevacizumab
V prítomnosti oxaliplatiny nemal bevacizumab klinicky významný vplyv na farmakokinetické parametre kapecitabínu alebo jeho metabolitov.

Interakcie s jedlom
Vo všetkých klinických štúdiách dostávali pacienti kapecitabín do 30 minút po jedle. Keďže súčasné údaje o bezpečnosti a účinnosti sú založené na podávaní kapecitabínu s jedlom, odporúča sa užívať tento liek spolu s jedlom. Podávanie lieku s jedlom znižuje rýchlosť vstrebávania kapecitabínu (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku sa musia poučiť o nutnosti používania antikoncepcie počas liečby kapecitabínom. Ak počas užívania kapecitabínu pacientka otehotnie, musí sa jej vysvetliť možné riziko pre plod. Počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke kapecitabínu sa má používať efektívna metóda antikoncepcie.
Na základe zistení genetickej toxicity majú pacienti mužského pohlavia s partnerkami v reprodukčnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke kapecitabínu.

Gravidita
U gravidných žien sa nevykonali žiadne klinické štúdie s kapecitabínom; je však možné, že ak sa kapecitabín podá gravidným ženám, môže zapríčiniť poškodenie plodu. V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa ukázalo, že kapecitabín viedol k embryotoxicite a teratogenicite. Tieto poznatky patria medzi očakávané účinky derivátov fluórpyrimidínu. Kapecitabín je kontraindikovaný počas gravidity.

Dojčenie
Nie je známe, či sa kapecitabín vylučuje do ľuského mlieka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na posúdenie vplyvu kapecitabínu na produkciu mlieka alebo jeho prítomnosť v ľudskom mlieku. U dojčiacich myší sa v mlieku zistili vysoké hladiny kapecitabínu a jeho metabolitov. Keďže potenciálne riziko poškodenia dojčiat nie je známe, dojčenie sa má prerušiť počas liečby kapecitabínom a 2 týždne po poslednej dávke.

Fertilita
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o kapecitabíne a vplyve na fertilitu. Do pivotných štúdií s kapecitabínom boli zaradené ženy v plodnom veku a muži, iba ak sa dohodli na používaní prijateľného spôsobu antikoncepcie na zabránenie otehotnenia počas trvania štúdie a po primeranú dobu po liečbe.
Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kapecitabín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kapecitabín môže vyvolať závrat, únavu a nevoľnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil kapecitabínu vychádza z údajov od viac ako 3 000 pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii alebo kapecitabínom v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách. Kapecitabín má porovnateľný bezpečnostný profil, keď sa používa v monoterapii metastatického karcinómu prsníka, metastatického kolorektálneho karcinómu a v adjuvantnej liečbe pacientov s karcinómom hrubého čreva. Podrobnosti o najdôležitejších štúdiách, vrátane dizajnu štúdií a hlavných výsledkov účinnosti - pozri časť 5.1.

K najčastejšie hláseným a/alebo klinicky významným ADR v súvislosti s liečbou patrili gastrointestinálne poruchy (najmä hnačka, nevoľnosť, vracanie, abdominálna bolesť, stomatitída), HFS (palmárno-plantárna erytrodyzestézia), únava, asténia, anorexia, kardiotoxicita, zvýšená dysfunkcia obličiek u pacientov s už existujúcou poškodenou funkciou obličiek a trombóza/embólia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR, ktoré skúšajúci lekári dávali do možnej, pravdepodobnej alebo nepriamej súvislosti s podávaním kapecitabínu, sú uvedené v tabuľke 4 pre kapecitabín podávaný v monoterapii a v tabuľke 5 pre kapecitabín podávaný v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri

viacerých indikáciách. Na označenie výskytu ADR sa používajú nasledovné kategórie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až ≤ 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000). Výskyt ADR je v každej skupine usporiadaný v poradí klesajúcej závažnosti.

Monoterapia kapecitabínom

Tabuľka 4 uvádza ADR súvisiace s použitím kapecitabínu v monoterapii na základe súhrnnej analýzy údajov o bezpečnosti z troch najdôležitejších štúdií zahŕňajúcich viac ako 1 900 pacientov (štúdie M66001, SO14695 a SO14796). ADR sa doplnili do príslušnej skupiny výskytu podľa celkovej incidencie z tejto súhrnnej analýzy.

Tabuľka 4 Súhrn ADR súvisiacich s liečbou, ktoré sa hlásili u pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Menej časté** ***Závažné a/alebo život ohrozujúce (3. – 4. stupňa) alebo považované za dôležité z medicínskeho hľadiska***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Infekcie a nákazy	-	Infekcia herpesovým vírusom, nazofaryngitída, infekcia dolných dýchacích ciest	Sepsa, infekcia močových ciest, celulitída, tonzilitída, faryngitída, ústna kandidóza, chrípka, gastroenteritída, plesňová infekcia, infekcia, absces zubov	-
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov	-	-	Lipóm	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	-	Neutropénia, anémia	Febrilná neutropénia, pancytopénia, granulocytopénia, trombocytopénia, leukopénia, hemolytická anémia, zvýšený INR/predĺžený protrombínový čas	-
Poruchy imunitného systému	-	-	Precitlivenosť	Angioedém (zriedkavé)
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Dehydratácia, úbytok telesnej hmotnosti	Diabetes mellitus, hypokaliémia, porucha chuti do jedla, malnutrícia, hypertriglyceridémia	-

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Menej časté** ***Závažné a/alebo život ohrozujúce (3. – 4. stupňa) alebo považované za dôležité z medicínskeho hľadiska***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Psychické poruchy	-	Nespavosť, depresia	Stavy zmätenosti, záchvaty paniky, depresívna nálada, znížené libido	-
Poruchy nervového systému	-	Bolesť hlavy, letargia, závrat, parastézia, dysgeúzia	Afázia, poruchy pamäti, ataxia, synkopa, porucha rovnováhy, ochorenie zmyslových orgánov, periférna neuropatia	Toxická leukoencefalopatia (veľmi zriedkavé)
Poruchy oka	-	Zvýšené slzenie, konjunktivitída, podráždenie očí	Znížená zraková ostrosť, diplopia	Stenóza slzného kanáliku (zriedkavé), chorobné zmeny rohovky (zriedkavé), keratitída (zriedkavé), bodkovaná keratitída (zriedkavé)
Poruchy ucha a labyrintu	-	-	Vertigo, bolesť uší	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	-	Nestabilná angína, angína pectoris, ischémia myokardu, fibrilácia predsiení, arytmia, tachykardia, sínusová tachykardia, palpitácie	Fibrilácia komôr (zriedkavé), predĺženie QT intervalu (zriedkavé), „Torsade de pointes“ (zriedkavé), bradykardia (zriedkavé), vazospazmus (zriedkavé)
Poruchy ciev	-	Tromboflebitída	Trombóza hĺbkových žíl, hypertenzia, petechia, hypotenzia, návaly horúčavy, chlad v periférnych častiach tela	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	-	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ, nádcha	Pľúcna embólia, pneumotorax, hemoptýza, astma, dyspnoe pri námahe	-

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Menej časté** ***Závažné a/alebo život ohrozujúce (3. – 4. stupňa) alebo považované za dôležité z medicínskeho hľadiska***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, vracanie, nevoľnosť, stomatitída, abdominálna bolesť	Gastrointestinálne krvácanie, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach	Črevná obštrukcia, ascites, enteritída, gastritída, dysfágia, bolesť v spodnej časti brucha, ezofagitída, zažívacie ťažkosti, gastroezofageálny reflux, kolitída, krv v stolici	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	-	Hyperbilirubinémia, abnormality funkčných pečeňových testov	Žltačka	Zlyhanie pečene (zriedkavé), cholestatická hepatitída (zriedkavé)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie**	Vyrážka, alopécia, erytém, suchá koža, svrbenie, hyperpigmentácia kože, makulárna vyrážka, odlupovanie kože, dermatitída, poruchy pigmentácie, poruchy nechtov	Pľuzgiere, kožný vred, vyrážka, urtikária, fotosenzitívna reakcia, palmárny erytém, opuch tváre, purpura, radiačný recall syndróm	Kožný lupus erythematosus (zriedkavé), závažné kožné reakcie ako Stevens-Johnsonov syndróm, a toxická epidermálna nekrolýza (veľmi zriedkavé) (pozri časť 4.4.)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	-	Bolesť končatín, bolesť chrbta, artralgia	Opuch kĺbov, bolesť kostí, bolesť tváre, stuhnutosť kostrového svalstva, svalová slabosť	-
Poruchy obličiek a močových ciest	-	-	Hydronefróza, inkontinencia moču, hematúria, noktúria, zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	-	-	Vaginálne krvácanie	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, asténia	Horúčka, periférny edém, malátnosť, bolesť na hrudi	Edém, triaška, ochorenie podobné chrípke, stuhnutosť, zvýšená telesná teplota	-

** Vychádzajúc zo skúseností po uvedení lieku na trh, môže pretrvávajúci alebo závažný syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie eventuálne viesť k vymiznutiu odtlačkov prstov (pozri časť 4.4)

Kapecitabín v kombinovanej terapii
Tabuľka 5 uvádza ADR súvisiace s použitím kapecitabínu v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách na základe údajov o bezpečnosti od viac ako 3 000 pacientov. ADR sa doplnili do príslušnej skupiny výskytu (veľmi časté alebo časté) podľa najvyššej incidencie pozorovanej v ktorejkoľvek z najdôležitejších klinických štúdií a doplnili sa iba vtedy, keď boli pozorované naviac k nežiaducim reakciám na liek pozorovaným pri kapecitabíne v monoterapii, alebo keď boli pozorované **s** vyšším výskytom v porovnaní s kapecitabínom v monoterapii (pozri tabuľku 4). Menej časté ADR hlásené pri kapecitabíne v kombinovanej liečbe sa zhodujú s ARD hlásenými pri kapecitabíne v monoterapii alebo hlásenými pri kombinovanom lieku v monoterapii (v literatúre a/alebo príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku).

Niektoré z ADR sú reakcie často pozorované pri podávaní liekov, ktoré sa kombinujú s liekom (napr. periférna senzorická neuropatia pri docetaxele alebo oxaliplatine, hypertenzia pozorovaná pri bevacizumabe); ich zhoršenie spôsobené liečbou kapecitabínom však nie je možné vylúčiť.

Tabuľka 5 Súhrn ADR súvisiacich s liečbou, ktoré boli hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinovanej liečbe naviac k nežiaducim reakciám na liek pozorovaným pri kapecitabíne v monoterapii, alebo ktoré boli pozorované **s** vyšším výskytom v porovnaní s kapecitabínom v monoterapii

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Infekcie a nákazy	-	Herpes zoster, infekcia močových ciest, ústna kandidóza, infekcia horných dýchacích ciest, rinitída, chrípka, +infekcia, orálny herpes	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	+Neutropénia, +leukopénia, +anémia, +neutropenická horúčka, trombocytopénia	Útlm kostnej drene, +febrilná neutropénia	-
Poruchy imunitného systému	-	Precitlivenosť	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia, hyponatriémia, hypomagneziémia, hypokalciémia, hyperglykémia	-
Psychické poruchy	-	Porucha spánku, úzkosť	-
Poruchy nervového systému	Parestézia, dyzestézia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia, bolesť hlavy	Neurotoxicita, tremor, neuralgia, reakcia z precitlivenosti, hypoestézia	-
Poruchy oka	Zvýšené slzenie	Poruchy videnia, suché oko, bolesť oka, zhoršenie videnia, rozmazané videnie	-
Poruchy ucha a labyrintu	-	Tinitus, hypoakúzia	-

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	-	Fibrilácia predsiení, srdcová ischémia/srdcový infarkt	-
Poruchy ciev	Opuch dolných končatín, hypertenzia, [+]embólia a trombóza	Sčervenanie, hypotenzia, hypotenzná kríza, nával horúčavy, flebitída	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bolesť v hrdle, faryngeálna dyzestézia	Čkanie, faryngolaryngeálna bolesť, dysfónia	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha, dyspepsia	Krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu, vriedky v ústnej dutine, gastritída, abdominálna distenzia, gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť v ústnej dutine, dysfágia, krvácanie z konečníka, bolesť v dolnej časti brucha, orálna dyzestézia, orálna parestézia, orálna hypoestézia, abdominálny diskomfort	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	-	Abnormálna funkcia pečene	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia, poruchy nechtov	Hyperhidróza, erytematózna vyrážka, urtikária, nočné potenie	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia, artralgia, bolesť končatín	Bolesť v čeľusti, svalové spazmy, trizmus, svalová slabosť	-
Poruchy obličiek a močových ciest	-	Hematúria, proteinúria, znížený renálny klírens kreatinínu, dyzúria	Akútne zlyhanie obličiek následkom dehydratácie (zriedkavé)

Telový systém	**Veľmi časté** ***Všetky stupne***	**Časté** ***Všetky stupne***	**Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, slabosť, [+]letargia, teplotná intolerancia	Zápal slizníc, bolesť končatín, bolesť, zimnica, bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, [+]horúčka, reakcia súvisiaca s podaním infúzie, reakcia v mieste podania injekcie, bolesť súvisiaca s podaním infúzie, bolesť v mieste podania injekcie	-
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	-	Kontúzia	-

[+] Pri každom výraze sa výpočet výskytu zakladal na ADR všetkých stupňov. Pri výrazoch označených "+" sa výpočet výskytu zakladal na ADR 3.-4. stupňa. ADR sa doplnili podľa najvyššej incidencie pozorovanej v ktorejkoľvek z najdôležitejších štúdií kombinovanej liečby.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

HFS (pozri časť 4.4)
V štúdiách kapecitabínu v monoterapii (pozostávajúcich zo štúdií overujúcich adjuvantnú liečbu karcinómu hrubého čreva, liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu a liečbu karcinómu prsníka) sa pri podávaní kapecitabínu v dávke 1 250 mg/m² dvakrát denne v 1. až 14. deň raz za 3 týždne pozoroval 53 % až 60 % výskyt syndrómu ruka-noha (hand-foot syndrome, HFS) všetkých stupňov a v skupine užívajúcej kapecitabín/docetaxel na liečbu metastatického karcinómu prsníka sa pozoroval 63 % výskyt. V štúdiách kapecitabínu v kombinovanej liečbe sa pri podávaní kapecitabínu v dávke 1 000 mg/m² dvakrát denne v 1. až 14. deň raz za 3 týždne pozoroval 22 % až 30 % výskyt HFS všetkých stupňov.

Metaanalýza 14 klinických štúdií s údajmi od viac ako 4 700 pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii alebo v kombinácii s rôznymi režimami chemoterapie vo viacerých indikáciách (karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm, karcinóm žalúdka a karcinóm prsníka) ukázala, že HFS (všetky stupne) sa vyskytol u 2 066 (43 %) pacientov po mediáne 239 dní (95 % interval spoľahlivosti 201, 288) od začiatku liečby kapecitabínom. Nasledujúce premenné boli vo všetkých štúdiách štatisticky významne spojené so zvýšeným rizikom objavenia sa HFS: stúpajúca počiatočná dávka kapecitabínu (v gramoch), klesajúca kumulatívna dávka kapecitabínu (0,1*kg), stúpajúca relatívna dávková intenzita v prvých 6 týždňoch, stúpajúce trvanie liečby v rámci klinickej štúdie (v týždňoch), stúpajúci vek (v prírastkoch 10 rokov), ženské pohlavie, a dobrý výkonnostný stav podľa stupnice východnej spoločnej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) na začiatku (0 verzus ≥ 1).

Hnačka (pozri časť 4.4)
Kapecitabín môže vyvolať hnačku, ktorej výskyt sa pozoroval až u 50 % pacientov.

Metaanalýza 14 klinických štúdií s údajmi od viac ako 4 700 pacientov liečených kapecitabínom ukázala, že vo všetkých štúdiách boli nasledujúce premenné štatisticky významne spojené so zvýšeným rizikom objavenia sa hnačky: stúpajúca počiatočná dávka kapecitabínu (v gramoch), stúpajúce trvanie liečby v rámci klinickej štúdie (v týždňoch), stúpajúci vek (v prírastoch po 10 rokov) a ženské pohlavie. Nasledujúce premenné boli štatisticky významne spojené so zníženým rizikom

objavenia sa hnačky: stúpajúca kumulatívna dávka kapecitabínu (0,1*kg) a stúpajúca relatívna dávková intenzita v prvých 6 týždňoch.

Kardiotoxicita (pozri časť 4.4)
Navyše k ADR popísaným v tabuľkách 4 a 5 súviseli s použitím kapecitabínu v monoterapii nasledujúce ADR s incidenciou nižšou ako 0,1 %, a to na základe súhrnnej analýzy klinických údajov o bezpečnosti zo 7 klinických štúdií zahŕňajúcich 949 pacientov (2 klinické štúdie fázy III a 5 klinických štúdií fázy II u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom a u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka): kardiomyopatia, srdcové zlyhanie, náhla smrť a ventrikulárne extrasystoly.

Encefalopatia
Navyše k ADR popísaným v tabuľkách 4 a 5 a na základe vyššie uvedenej súhrnnej analýzy klinických údajov o bezpečnosti zo 7 klinických štúdií súvisela s použitím kapecitabínu v monoterapii aj encefalopatia s incidenciou nižšou ako 0,1 %.

Expozícia rozdrveným alebo rozrezaným tabletám kapecitabínu
V prípade expozície rozdrveným alebo rozrezaným tabletám kapecitabínu boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: podráždenie oka, opuch oka, kožná vyrážka, bolesť hlavy, parestézia, hnačka, nauzea, podráždenie žalúdka a vracanie.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (pozri časť 4.2)
Analýza údajov o bezpečnosti u pacientov vo veku ≥60 rokov liečených kapecitabínom v monoterapii a analýza pacientov liečených kapecitabínom v kombinovanej liečbe s docetaxelom preukázala zvýšený výskyt nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa súvisiacich s liečbou a závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou v porovnaní s pacientmi vo veku < 60 rokov. U pacientov vo veku ≥ 60 rokov liečených kapecitabínom a docetaxelom sa zistil aj zvýšený výskyt predčasného ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi vo veku < 60 rokov.

Výsledky metaanalýzy 14 klinických štúdií s údajmi od viac ako 4 700 pacientov liečených kapecitabínom ukázali, že vo všetkých štúdiách bol stúpajúci vek (v prírastkoch 10 rokov) štatisticky významne spojený so zvýšeným rizikom vzniku HFS a hnačky a so zníženým rizikom vzniku neutropénie.

Pohlavie
Výsledky metaanalýzy 14 klinických štúdií s údajmi od viac ako 4 700 pacientov liečených kapecitabínom ukázali, že vo všetkých štúdiách bolo ženské pohlavie štatisticky významne spojené so zvýšeným rizikom vzniku HFS a hnačky a so zníženým rizikom vzniku neutropénie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)
Analýza údajov o bezpečnosti u pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii (kolorektálny karcinóm), ktorí už pred začiatkom liečby mali poruchu funkcie obličiek, preukázala zvýšený výskyt nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa súvisiacich s liečbou v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (36 % u pacientov bez poruchy funkcie obličiek n = 268 oproti 41 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek n = 257 a 54 % u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek n = 59) (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa zistil zvýšený výskyt potreby zníženia dávky (44 %) oproti 33 % u pacientov bez poruchy funkcie obličiek a 32 % u pacientov s miernou poruchou funkcie a zvýšený výskyt predčasného ukončenia liečby (predčasné ukončenie liečby u 21 % pacientov počas prvých dvoch cyklov) oproti 5 % u pacientov bez poruchy funkcie obličiek a 8 % u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie sa prejavuje nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, mukozitídou, podráždením gastrointestinálneho traktu, krvácaním do zažívacieho traktu a útlmom kostnej drene. Liečba predávkovania zahŕňa zvyčajné liečebné a podporné zákroky zamerané na úpravu klinických príznakov a prevenciu možných komplikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pyrimidínové analógy, antineoplastické látky, ATC kód: L01BC06

Kapecitabín je necytotoxický karbamát fluórpyrimidínu, ktorý účinkuje ako perorálne podávaný prekurzor cytotoxickej funkčnej skupiny 5-FU. K aktivácii kapecitabínu dochádza v priebehu niekoľkých enzymatických krokov (pozri časť 5.2). Enzým, ktorý riadi záverečnú premenu na 5-FU, tymidínfosforyláza (ThyPase) sa nachádza v nádorovom tkanive, ale taktiež v normálnych tkanivách, hoci obyčajne v nízkych koncentráciách. V štúdiách s ľudskými karcinómami vykázal kapecitabín synergický efekt v kombinácii s docetaxelom, čo môže byť následkom ovplyvnenia ThyPase docetaxelom.

Zistilo sa, že metabolizmus 5-FU v anabolickej dráhe blokuje metylačnú premenu kyseliny deoxyuridylovej na kyselinu tymidylovú, čím dochádza k poruche syntézy kyseliny deoxyribonukleovej (DNA). Inkorporácia 5-FU taktiež vedie k inhibícii syntézy kyseliny ribonukleovej (RNA) a syntézy proteínov. Vzhľadom na zásadný význam DNA a RNA pre delenie a rast buniek, 5-FU môže spôsobiť deficit tymidínu, ktorý vedie k nevyváženému rastu buniek a ich následnému odumretiu. Nedostatok DNA a RNA najvýraznejšie postihuje bunky s rýchlou proliferáciou a rýchlym metabolizmom 5-FU.

Karcinóm hrubého čreva a kolorektálny karcinóm

Monoterapia kapecitabínom pri karcinóme hrubého čreva
Údaje z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie v III. fáze, skúmajúcej pacientov s karcinómom hrubého čreva štádia III (podľa Dukesa stupeň C), podporujú používanie kapecitabínu pri adjuvantnej liečbe pacientov s karcinómom hrubého čreva (štúdia XACT; M66001). V tejto štúdii bolo 1 987 pacientov randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasledovala týždňová prestávka; liek sa podával v trojtýždňových cykloch počas 24 týždňov) alebo 5-FU plus leukovorín (režim kliniky Mayo: 20 mg/m² intravenózny leukovorín, potom 425 mg/m² intravenózne bolus 5-FU, od 1. do 5.dňa, každých 28 dní počas 24 týždňov). Kapecitabín bol prinajmenšom ekvivalentný intravenózne podanému 5-FU/LV, čo sa týka prežitia bez ochorenia u populácie podľa protokolu (miera rizika 0,92; 95 % IS 0,80 - 1,06). Testy rozdielnosti kapecitabínu a 5-FU/LV vzhľadom na prežitie bez ochorenia a celkové prežitie v celej randomizovanej populácii dokázali mieru rizika 0,88 (95 % IS 0,77 - 1,01; p = 0,068) a 0,86 (95 % IS 0,74 - 1,01; p = 0,060). Stredný čas sledovania v čase analýzy bol 6,9 rokov. V multivariantnej Coxovej analýze, ktorá bola vopred plánovaná, sa dokázala superiorita kapecitabínu v porovnaní s bolusovým 5-FU/LV. Pre zaradenie do modelu boli v štatistickom pláne vopred špecifikované nasledovné faktory: vek, čas od chirurgického výkonu do randomizácie, pohlavie, hladiny karcinoembryonálneho antigénu (CEA) a počet lymfatických uzlín pri zaradení do klinickej štúdie, krajina. V populácii všetkých randomizovaných pacientov bola dokázaná superiorita kapecitabínu oproti 5-FU/LV z hľadiska prežívania bez choroby (miera rizika 0,849; 95 % IS 0,739 - 0,976; p = 0,0212) a aj z hľadiska celkového prežívania (miera rizika 0,828; 95 % IS 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kombinovaná terapia pri karcinóme hrubého čreva
Údaje z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy, ktorá skúmala pacientov s karcinómom hrubého čreva v III. štádiu (podľa Dukesa stupeň C), podporujú používanie kapecitabínu v kombinácii s oxaliplatinou (XELOX) pri adjuvantnej liečbe pacientov s karcinómom hrubého čreva (štúdia NO16968). V tejto klinickej štúdii bolo 944 pacientov randomizovaných na liečbu v 3-týždňových cykloch počas 24 týždňov kapecitabínom (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasledovala týždňová prestávka) v kombinácii s oxaliplatinou (130 mg/m² intravenózna infúzia podávaná počas 2 hodín v 1. deň každé 3 týždne); 942 pacientov bolo randomizovaných na bolus 5-FU a leukovorín. V primárnej analýze prežívania bez choroby (DFS) v populácii ITT (intenttotreat, „s úmyslom liečiť") sa dokázala signifikantná superiorita XELOXu v porovnaní s 5-FU/LV (miera rizika HR 0,80, 95 % IS [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Miera 3-ročného DFS bola pri XELOXe 71 % oproti 67 % pri 5-FU/LV. Analýza sekundárneho cieľa RFS podporuje tieto výsledky s HR 0,78 (95 % IS = [0,67; 0,92]; p = 0,0024) pri XELOXe oproti 5-FU/LV. XELOX vykazoval tendenciu k lepšiemu celkovému prežívaniu (OS) s HR 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), čo sa premieta do 13 %-ného zníženia rizika úmrtia. Miera 5-ročného OS bola 78 % pri XELOXe oproti 74 % pri 5-FU/LV. Údaje o účinnosti vychádzajú zo stredného času pozorovania 59 mesiacov so zreteľom na OS a 57 mesiacov so zreteľom na DFS. V ITT populácii bol počet pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdii kvôli nežiaducim účinkom vyšší v skupine s kombinovanou liečbou XELOX (21 %) v porovnaní so skupinou liečenou monoterapiou 5-FU/LV (9 %).

Monoterapia kapecitabínom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme
Údaje získané v dvoch multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách III. fázy (SO14695; SO14796) s rovnakým dizajnom podporujú podávanie kapecitabínu v liečbe prvej línie u pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom. V rámci týchto štúdií sa 603 pacientom náhodne pridelila liečba kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, po ktorých nasledoval 1 týždeň bez liečby; podávaný v 3-týždňových cykloch). A 604 pacientom sa náhodne pridelila liečba 5-FU a leukovorínom (Mayo režim: leukovorín v dávke 20 mg/m² intravenózne, po ktorom nasleduje bolus 5-FU intravenózne, v dávke 425 mg/m² na 1. a 5. deň; každých 28 dní). V celej randomizovanej populácii sa celková objektívna odpoveď na liečbu (podľa hodnotenia skúšajúceho) zaznamenala u 25,7 % (kapecitabín) v porovnaní s 16,7 % (Mayo režim); p < 0,0002. Stredná doba do progresie ochorenia bola 140 dní (kapecitabín), v porovnaní so 144 dňami (Mayo režim). Stredná doba prežívania bola 392 dní (kapecitabín), v porovnaní s 391 dňami (Mayo

režim). V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje vyplývajúce z porovnania monoterapie kapecitabínom a kombinovaných režimov prvej línie pri liečbe kolorektálneho karcinómu.

Kombinovaná terapia pri liečbe prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu
Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy (NO16966) podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s oxaliplatinou alebo v kombinácii s oxaliplatinou a bevacizumabom na liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Štúdia pozostávala z dvoch častí: úvodná časť s 2 skupinami, v ktorej bolo 634 pacientov randomizovaných do dvoch rôznych liečebných skupín, zahŕňajúcich XELOX alebo FOLFOX-4, a následná 2 x 2 faktorová časť, v ktorej bolo 1 401 pacientov randomizovaných do štyroch rôznych liečebných skupín, zahŕňajúcich XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab a FOLFOX-4 plus bevacizumab. Pozri tabuľku 6 pre liečebné režimy.

Tabuľka 6 Liečebné režimy v štúdii NO16966 (mCRC)

	Liečba	**Počiatočná dávka**	**Schéma**
FOLFOX-4 alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m² intravenózne 2 hod	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 2 týždne Leukovorín v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne 5-fluóruracil intravenózne bolus/infúzia, obidve v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne
	Leukovorín	200 mg/m² intravenózne 2 hod	
	5-fluóruracil	400 mg/m² intravenózne bolus, po ktorom nasledovalo 600 mg/m² intravenózne 22 hod	
	Placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózne 30 - 90 min.	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m² intravenózne 2 hod	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 3 týždne Kapecitabín perorálne dvakrát denne počas 2 týždňov (po ktorých nasledovala 1 týždňová prestávka)
	Kapecitabín	1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne	
	Placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózne 30 - 90 min.	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: intravenózne bolus podaný ihneď po leukovoríne			

Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v skupinách, ktoré dostávali XELOX nebola liečba menej účinná oproti skupinám, ktoré dostávali FOLFOX-4, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia (*progression-free survival,* PFS) v populácii vhodných pacientov a v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov (pozri tabuľku 7). Výsledky svedčia o tom, že XELOX je rovnako účinný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska celkového prežívania (pozri tabuľku 7). Porovnanie XELOX plus bevacizumab oproti FOLFOX-4 plus bevacizumab bolo vopred špecifikovanou exploračnou analýzou. V tomto porovnaní liečebných podskupín bol XELOX plus bevacizumab podobný ako FOLFOX-4 plus bevacizumab, a to z hľadiska PFS (miera rizika 1,01; 97,5 % IS 0,84 - 1,22). Medián sledovania v čase primárnych analýz v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov bol 1,5 roka; údaje z analýz po ďalšom 1-ročnom sledovaní sú taktiež zhrnuté v tabuľke 7. Analýza PFS počas liečby však nepotvrdila výsledky všeobecnej analýzy PFS a celkového prežívania (overall survival, OS): miera rizika pre XELOX oproti FOLFOX 4 bola 1,24 s 97,5 % IS 1,07 - 1,44. Hoci analýzy citlivosti ukazujú, že rozdiely v liečebných režimoch a v čase hodnotenia nádoru majú vplyv na analýzu PFS počas liečby, úplné vysvetlenie tohto výsledku sa nezistilo.

Tabuľka 7 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej noninferioritu v štúdii NO16966

PRIMÁRNA ANALÝZA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT: N = 1 017)**	**FOLFOX-4/FOLFOX-4 +P/ FOLFOX-4 +BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1 017)**	
Populácia	**Stredný čas do vzniku príhody (dni)**		**HR (97,5 % IS)**
Parameter: Prežívanie bez progresie ochorenia			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Celkové prežívanie			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ĎALŠIE 1-ROČNÉ SLEDOVANIE			
Populácia	**Stredný čas do vzniku príhody (dni)**		**HR (97,5 % IS)**
Parameter: Prežívanie bez progresie ochorenia			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Celkové prežívanie			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = populácia vhodných pacientov; **ITT = populácia všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov

V randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy (CAIRO) bol študovaný účinok použitia kapecitabínu v počiatočnej dávke 1 000 mg/m² podávanej počas 2 týždňov raz za 3 týždne v kombinácii s irinotekanom v prvej línii liečby pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 820 pacientov bolo randomizových na sekvenčnú liečbu (n = 410) alebo kombinovanú liečbu (n = 410). Sekvenčná liečba pozostávala z kapecitabínu (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) ako lieku prvej línie liečby, irinotekanu (350 mg/m² v 1. deň) ako lieku druhej línie liečby a kombinácie kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² v 1. deň) ako liekov tretej línie liečby. Kombinovaná liečba pozostávala z kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) v kombinácii s irinotekanom (250 mg/m² v 1. deň) (XELIRI) ako liekov prvej línie liečby a kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) plus oxaliplatiny (130 mg/m² v 1. deň) ako liekov druhej línie liečby. Všetky liečebné cykly boli podávané s časovým odstupom 3 týždňov. V prvej línii liečby bol medián PFS v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov 5,8 mesiacov (95 % IS 5,1 - 6,2 mesiacov) pre kapecitabín v monoterapii a 7,8 mesiacov (95 % IS 7,0 - 8,3 mesiacov; p = 0,0002) pre XELIRI.
Bolo to však spojené so zvýšeným výskytom gastrointestinálnej toxicity a neutropénie počas prvej línie liečby s XELIRI (26 % pre XELIRI a 11 % v prvej línii liečby kapecitabínom).

XELIRI bol porovnávaný s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v troch randomizovaných štúdiách u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. XELIRI režimy obsahovali kapecitabín 1 000 mg/m² dvakrát denne v dňoch 1 až 14 trojtýždňového cyklu v kombinácii s irinotekanom 250 mg/m² v deň 1. V najväčšej štúdii (BICC-C) boli pacienti randomizovaní na nezaslepené prijatie FOLFIRI (n = 144), na bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) alebo XELIRI (n = 141) a boli ďalej randomizovaní na prijatie buď dvojito zaslepenej liečby alebo na liečbu celekoxibom alebo placebom. Medián PFS bol 7,6 mesiacov pre FOLFIRI, 5,9 mesiaca pre mIFL (p = 0,004 pre porovnanie s FOLFIRI), a 5,8 mesiacov pre XELIRI (p = 0,015). Medián OS bol 23,1 mesiacov pre FOLFIRI, 17,6 mesiacov pre mIFL (p = 0,09) a 18,9 mesiacov pre XELIRI (p = 0,27). U pacientov liečených XELIRI došlo k excesívnej gastrointestinálnej toxicite v porovnaní s FOLFIRI (hnačka 48 % pri XELIRI a 14 % pri FOLFIRI).

V štúdii EORTC boli pacienti randomizovaní buď na zaslepené prijatie FOLFIRI (n = 41) alebo XELIRI (n = 44) s ďalšou randomizáciou buď do dvojito zaslepenej liečby celekoxibom alebo placebom. Medián PFS a celkové prežívanie (OS) boli kratšie pre XELIRI oproti FOLFIRI (PFS 5,9 oproti 9,6 mesiacov a OS 14,8 oproti 19,9 mesiacov), okrem toho bol hlásený výrazne excesívny výskyt hnačky u pacientov liečených režimom XELIRI (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

V štúdii, ktorú publikoval Skof a spol., boli pacienti randomizovaní na liečbu buď s FOLFIRI, alebo XELIRI. Celková miera odpovede bola 49 % v skupine XELIRI a 48 % v skupine FOLFIRI (p = 0,76). Na konci liečby, 37 % pacientov v skupine XELIRI a 26 % pacientov v skupine FOLFIRI boli bez známok ochorenia (p = 0,56). Toxicita bola podobná, s výnimkou neutropénie, ktorá bola hlásená častejšie u pacientov liečených FOLFIRI.

Montagnani a spol. použili výsledky z vyššie uvedených troch štúdií, aby poskytli celkovú analýzu randomizovaných štúdií porovnávajúcich liečebné režimy FOLFIRI a XELIRI v liečbe mCRC. Významné zníženie rizika progresie ochorenia sa spájalo s FOLFIRI (HR, 0,76; 95 % IS, 0,62 - 0,95; P < 0,01), čo je čiastočne kvôli zlej tolerancii použitého režimu XELIRI.

Údaje z randomizovanej klinickej štúdie (Souglakos a spol., 2012) porovnávajúcej FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab neukázali významné rozdiely v PFS alebo OS medzi liečbami. Pacienti boli randomizovaní na liečbu buď s FOLFIRI plus bevacizumab (skupinaA n = 167) alebo s XELIRI plus bevacizumab (skupinaB, n = 166). Pre skupinuB v režime XELIRI boli použité dávky kapecitabínu 1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní + irinotekan 250 mg/m² v deň 1. Medián PFS bol 10,0 a 8,9 mesiaca; p = 0,64, celkové prežívanie bolo 25,7 a 27,5 mesiaca; p = 0,55 a miera výskytu odpovede bola 45,5 a 39,8 %; p = 0,32 pri FOLFIRI-bev a pri XELIRI-bev, v uvedenom poradí. U pacientov liečených XELIRI + bevacizumab bol hlásený signifikantne vyšší výskyt hnačky, febrilnej neutropénie a syndrómu „ruka-noha“ ako u pacientov liečených FOLFIRI + bevacizumab s výrazne zvýšeným počtom oneskorení liečby, zníženia dávky a ukončenia liečby.

Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie II. fázy (AIO KRK 0604) podporujú použitie kapecitabínu v počiatočnej dávke 800 mg/m² podávanej počas 2 týždňov raz za 3 týždne v kombinácii s irinotekanom a bevacizumabom v prvej línii liečby pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 120 pacientov bolo randomizových na liečbu modifikovaným režimom XELIRI s kapecitabínom 800 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby irinotekanom (200 mg/m² formou 30 minút trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a bevacizumabom (7,5 mg/kg formou 30 až 90 minút trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne); 127 pacientov bolo randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1 000 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby oxaliplatinou (130 mg/m² formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň raz za 3 týždne) a bevacizumabom (7,5 mg/kg formou 30 až 90 minút trvajúcej infúzie v 1. deň raz za 3 týždne). Po priemernom sledovaní populácie pacientov v štúdii počas 26,2 mesiacov boli zaznamenané odpovede na liečbu tak ako je uvedené nižšie.

Tabuľka 8 Hlavné výsledky účinnosti v štúdii AIO KRK

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: N = 127)***	***Modifikovaný XELIRI+ bevacizumab (ITT: N = 120)***	***Miera rizika*** ***95 % IS*** ***P value***
Celkové prežívanie po 6 mesiacoch			
ITT ***95 % IS***	***76 %*** ***69 - 84 %***	***84 %*** ***77 - 90 %***	-
Medián prežívania bez progresie			
ITT ***95 % IS***	***10,4 mesiacov*** ***9,0 - 12,0***	***12,1 mesiacov*** ***10,8 - 13,2***	***0,93*** ***0,82 - 1,07*** ***P = 0,30***
Medián celkového prežívania			
ITT ***95 % IS***	***24,4 mesiacov*** ***19,3 - 30,7***	***25,5 mesiacov*** ***21,0 - 31,0***	***0,90*** ***0,68 - 1,19*** ***P = 0,45***

Kombinovaná terapia v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu
Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy (NO16967) podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s oxaliplatinou v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. V tejto štúdii bolo 627 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí predtým dostali liečbu irinotekanom v kombinácii s fluórpyrimidínovým režimom ako liečbu prvej línie, randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá dostávala buď XELOX, alebo FOLFOX 4. Dávkovacia schéma pre XELOX a FOLFOX-4 (bez pridania placeba alebo bevacizumabu), pozri tabuľku 6. Preukázalo sa, že XELOX nebol menej účinný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska PFS v populácii podľa protokolu a v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov (pozri tabuľku 9). Výsledky svedčia o tom, že XELOX je rovnocenný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska celkového prežívania (pozri tabuľku 9). Medián sledovania v čase primárnych analýz v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov bol 2,1 rokov; údaje z analýz po ďalšom 6-mesačnom sledovaní sú taktiež zhrnuté v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej noninferioritu v štúdii NO16967

PRIMÁRNA ANALÝZA			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT: N = 313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)**	
Populácia	**Stredný čas do vzniku príhody (dni)**		**HR (95 % IS)**
Parameter: Prežívanie bez progresie ochorenia			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celkové prežívanie			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ĎALŠIE 6-MESAČNÉ SLEDOVANIE			
Populácia	**Stredný čas do vzniku príhody (dni)**		**HR (95 % IS)**
Parameter: Prežívanie bez progresie ochorenia			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celkové prežívanie			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP = populácia podľa protokolu; **ITT = populácia všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov

Pokročilý karcinóm žalúdka

Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy skúmajúcej pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka podporujú použitie kapecitabínu ako lieku prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (ML17032). V tejto štúdii bolo 160 pacientov randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby) a cisplatinou (80 mg/m² formou 2 hodiny trvajúcej infúzie, raz za 3 týždne). Celkom 156 pacientov bolo randomizovaných na liečbu 5-FU (800 mg/m² denne, kontinuálna infúzia v 1. až 5. deň, raz za 3 týždne) a cisplatinou (80 mg/m² formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne). Kapecitabín v kombinácii s cisplatinou nebol menej účinný ako 5-FU v kombinácii s cisplatinou z hľadiska PFS v analýze podľa protokolu (miera rizika 0,81; 95 % IS 0,63 - 1,04). Medián PFS bol 5,6 mesiacov (kapecitabín + cisplatina) oproti 5,0 mesiacom (5-FU + cisplatina). Miera rizika dĺžky prežívania (celkové prežívanie) bola podobná miere rizika pre PFS (miera rizika 0,85; 95 % IS 0,64 - 1,13). Medián dĺžky prežívania bol 10,5 mesiacov (kapecitabín + cisplatina) oproti 9,3 mesiacom (5-FU + cisplatina).

Údaje z randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdie III. fázy porovnávajúcej kapecitabín s 5-FU a oxaliplatinu s cisplatinou u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka podporujú použitie kapecitabínu ako lieku prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (REAL-2). V tejto štúdii bolo v 2 x 2 faktorovom dizajne 1 002 pacientov randomizovaných do jedného z nasledujúcich 4 ramien:

- ECF: epirubicín (50 mg/m² podávaných formou bolusu v 1. deň, raz za 3 týždne), cisplatina (60 mg/m² podávaných formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a 5-FU (200 mg/m² podávaných denne formou kontinuálnej infúzie cez centrálny venózny katéter).
- ECX: epirubicín (50 mg/m² podávaných formou bolusu v 1. deň, raz za 3 týždne), cisplatina (60 mg/m² podávaných formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a kapecitabín (625 mg/m² podávaných dvakrát denne kontinuálne).
- EOF: epirubicín (50 mg/m² podávaných formou bolusu v 1. deň, raz za 3 týždne), oxaliplatina (130 mg/m² podávaných formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a 5-FU (200 mg/m² podávaných denne formou kontinuálnej infúzie cez centrálny venózny katéter).
- EOX: epirubicín (50 mg/m² podávaných formou bolusu v 1. deň, raz za 3 týždne), oxaliplatina (130 mg/m² podávaných formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a kapecitabín (625 mg/m² podávaných dvakrát denne kontinuálne).

Analýzy primárnej účinnosti u populácie liečenej podľa protokolu preukázali nie nižšiu účinnosť v celkovom prežívaní pre režim na báze kapecitabínu oproti režimu na báze 5-FU (miera rizika 0,86; 95 % IS 0,8 - 0,99) a pre režim na báze oxaliplatiny oproti režimu na báze cisplatiny (miera rizika 0,92; 95 % IS 0,80 - 1,1). Medián celkového prežívania bol 10,9 mesiacov pre režimy na báze kapecitabínu a 9,6 mesiacov pre režimy na báze 5-FU. Medián celkového prežívania bol 10,0 mesiacov pre režimy na báze cisplatiny a 10,4 mesiacov pre režimy na báze oxaliplatiny.

Kapecitabín sa tiež používala v kombinácii s oxaliplatinou na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka. Klinické štúdie s kapecitabínom v monoterapii svedčia o tom, že kapecitabín vykazuje účinnosť pri pokročilom karcinóme žalúdka.

Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a pokročilý karcinóm žalúdka: metaanalýza

Metaanalýza šiestich klinických štúdií (štúdií SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podporuje použitie kapecitabínu ako náhrady 5-FU v monoterapii a v kombinovanej liečbe gastrointestinálneho karcinómu. Súhrnná analýza zahŕňa 3 097 pacientov liečených režimami obsahujúcimi kapecitabín a 3 074 pacientov liečených režimami obsahujúcimi 5-FU. Medián celkového prežívania bol 703 dní (95 % IS: 671; 745) u pacientov liečených režimami obsahujúcimi kapecitabín a 683 dní (95 % IS: 646; 715) u pacientov liečených režimami obsahujúcimi 5-FU. Miera rizika celkového prežívania bola 0,94 (95 % IS: 0,89; 1,00; p = 0,0489), čo svedčí o tom, že režimy obsahujúce kapecitabín sú noninferiórne v porovnaní s režimami obsahujúcimi 5-FU.

Karcinóm prsníka

Kombinovaná liečba lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka kapecitabínom a docetaxelom
Údaje z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s docetaxelom na liečbu pacientov s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie zahrňujúcej antracyklín. V tejto štúdii sa randomizovalo 255 pacientov na liečbu kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, po ktorých nasledoval 1 týždeň bez liečby a docetaxelom, ktorý sa podal intravenóznou infúziou, ktorá trvala 1 hodinu v dávke 75 mg/m² raz za 3 týždne). 256 pacientov sa liečilo samotným docetaxelom (100 mg/m² v intravenóznej infúzii trvajúcej 1 hodinu raz za 3 týždne). Prežitie bolo vyššie v skupine kapecitabín + docetaxel (p = 0,0126). Stredná doba prežitia bola 442 dní (kapecitabín + docetaxel), verzus 352 dní (docetaxel samotný). Celková objektívna odpoveď na liečbu (podľa hodnotenia skúšajúceho) bola 41,6 % (kapecitabín + docetaxel), verzus 29,7 % (docetaxel samotný); p = 0,0058. Čas do progresie ochorenia bol dlhší v skupine kapecitabín/docetaxel (p < 0,0001); 186 dní (kapecitabín + docetaxel) verzus 128 dní (docetaxel samotný).

Monoterapia kapecitabínom po zlyhaní taxánov, chemoterapie antracyklínom a u pacientov, u ktorých nie je indikovaná liečba antracyklínom
Údaje z dvoch multicentrických klinických štúdií II. fázy podporujú použitie kapecitabínu v monoterapii na liečbu pacientov po zlyhaní taxánov a chemoterapeutických liečebných režimov, ktoré obsahujú antracyklíny, a u ktorých ďalšie použitie antracyklínov nie je indikované. V týchto štúdiách sa celkovo 236 pacientov liečilo kapecitabínom (1 250 mg/m² denne počas 2 týždňov, po ktorých nasledoval 1 týždeň bez liečby). Celková objektívna odpoveď na liečbu (podľa hodnotenia skúšajúceho) bola 20 % (prvá štúdia) a 25 % (druhá štúdia). Stredný čas do progresie bol 93 a 98 dní. Stredná doba prežitia bola 384 a 373 dní.

Všetky indikácie

Metaanalýza 14 klinických štúdií s údajmi od viac ako 4 700 pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii alebo v kombinácii s rôznymi režimami chemoterapie vo viacerých indikáciách (karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm, karcinóm žalúdka a karcinóm prsníka) ukázala, že pacienti, ktorí užívali kapecitabín a vyskytol sa u nich HFS mali dlhšie celkové prežívanie v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa syndróm HFS nevyvinul: medián celkového prežívania 1 100 dní (95 % interval spoľahlivosti 1 007; 1 200) verzus 691 dní (95 % interval spoľahlivosti 638; 754), hazard ratio 0,61 (95 % interval spoľahlivosti 0,56; 0,66).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kapecitabínu vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm, karcinóm žalúdka a prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti kapecitabínu sa hodnotili v intervale dávok 502 - 3 514 mg/m² denne. Parametre kapecitabínu, 5'-DFCR a 5'-DFUR boli podobné pri meraniach uskutočnených v 1. a 14. dni liečby. Na 14. deň bola hodnota AUC pre 5-FU o 30 – 35 % vyššia. Zníženie dávkovania kapecitabínu viedlo k viac ako proporčnému zníženiu systémovej expozície 5-FU v dôsledku nelineárnej farmakokinetiky aktívneho metabolitu.

Absorpcia
Kapecitabín sa rýchlo a významne absorbuje po perorálnom podaní a ďalej sa výrazne mení na metabolity 5'-DFCR a 5'-DFUR. Podanie lieku s jedlom znižuje rýchlosť vstrebávania kapecitabínu, avšak len minimálne ovplyvňuje hodnoty AUC pre 5'-DFUR a následného metabolitu 5-FU. Po 14 dňoch podávania kapecitabínu v dennej dávke 1 250 mg/m² po jedle boli plazmatické koncentrácie (C_{max} v μg/ml) kapecitabínu, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL nasledovné: 4,67; 3,05; 12,1; 0,95

a 5,46 μg/ml. Časy potrebné na dosiahnutie maximálnych koncentrácií uvedených látok v plazme (T_{max} v hodinách) boli nasledovné: 1,5; 2,0; 2,0; 2,0 a 3,34 hod. Hodnoty AUCo-∞ pre uvedené látky boli nasledovné: 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 a 36,3 μg.h/ml.

Distribúcia
V štúdiách *in vitro* s ľudskou plazmou sa pri kapecitabíne, 5'-DFCR, 5'-DFUR a 5-FU zistili nasledovné hodnoty väzby na bielkoviny: 54 %, 10 %, 62 % a 10 %, prevažne na albumín.

Biotransformácia
Kapecitabín sa najskôr mení účinkom pečeňovej karboxylesterázy na 5'-DFCR, ten sa ďalej účinkom cytidíndeaminázy mení na 5'-DFUR, ktorá sa nachádza hlavne v pečeni a nádorových tkanivách. K ďalšej katalytickej aktivácii 5'-DFUR dochádza ThyPase. Enzýmy, ktoré sa zúčastňujú katalytickej aktivácie sa nachádzajú v nádorových tkanivách, ale aj v normálnych tkanivách, hoci obyčajne v nízkych koncentráciách. Následná enzymatická biotransformácia kapecitabínu na 5-FU vedie k vysokým koncentráciám v nádorových tkanivách. V prípade kolorektálneho karcinómu sa zdá, že k tvorbe 5-FU z veľkej časti dochádza v bunkách strómy nádorového tkaniva. Po perorálnom podaní kapecitabínu pacientom s kolorektálnym karcinómom bol pomer koncentrácie 5-FU v nádore a okolitých tkanivách 3,2 (interval: 0,9 - 8,0). Pomer koncentrácie 5-FU v nádore a plazme bol 21,4 (interval: 3,9 - 59,9; n = 8), kým pomer jeho koncentrácie v zdravých tkanivách a plazme bol 8,9 (interval: 3 - 25,8; n = 8). Aktivita ThyPase bola 4 x vyššia v primárnom kolorektálnom karcinóme ako v okolitom normálnom tkanive. Na základe imunohistochemických štúdií sa zdá, že ThyPase sa z veľkej časti nachádza v bunkách strómy nádorového tkaniva.

5-FU sa ďalej katabolizuje enzýmom DPD na omnoho menej toxický dihydro-5-fluóruracil (FUH_2). Dihydropyrimidináza štiepi pyrimidínový kruh na kyselinu 5-fluór-ureidopropiónovú. Konečná β-ureido-propionáza štiepi FUPA na FBAL, ktorý sa vylučuje močom. Aktivita DPD je rýchlosť limitujúci krok degradácie. Nedostatok DPD môže viesť k zvýšeniu toxicity kapecitabínu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Eliminácia
Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) kapecitabínu, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL bol 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 a 3,23 hodín. Kapecitabín a jeho metabolity sa vylučujú prevažne do moču, pričom 95,5 % z podanej dávky kapecitabínu sa zachytilo v moči. Vylučovanie stolicou je minimálne (2,6 %). Hlavný metabolit vylučovaný močom je FBAL, jeho podiel predstavuje 57 % z podanej dávky. Približne 3 % z podanej dávky sa vylučujú močom v nezmenenej forme.

Kombinovaná liečba
Štúdie I. fázy hodnotiace vplyv kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu a paklitaxelu a opačne nepreukázali žiadny vplyv kapecitabínu na farmakokinetiku docetaxelu alebo paklitaxelu (C_{max} a AUC) a žiadny efekt docetaxelu a paklitaxelu na farmakokinetiku 5´-DFUR.

Farmakokinetika v osobitných populáciách
V populácii 505 pacientov s kolorektálnym karcinómom dostávajúcich kapecitabín v dávke 1 250 mg/m² dvakrát denne sa analyzovali farmakokinetické parametre. Pohlavie, prítomnosť alebo chýbanie metastáz v pečeni v čase zaradenia do klinickej štúdie, stav výkonnosti podľa Karnofského, celkový bilirubín, sérový albumín, ani hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) nemali štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU a FBAL.

Pacienti s poruchou funkcie pečene v dôsledku metastáz v pečeni
Vo farmakokinetickej štúdii, ktorá zahŕňala onkologických pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene v dôsledku metastáz v tomto orgáne sa ukázalo, že biologická dostupnosť kapecitabínu a expozícia 5-FU sa môže zvýšiť v porovnaní s pacientmi bez poruchoy funkcie pečene. O pacientoch so závažnou hepatálnou dysfunkciou nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Vo farmakokinetickej štúdii, ktorá zahŕňala onkologických pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa nezistil žiadny vplyv klírensu kreatinínu na farmakokinetiku nezmeneného lieku a 5-FU. Zistilo sa, že klírens kreatinínu ovplyvňuje systémovú expozíciu 5'-DFUR (zníženie klírensu kreatinínu o 50 % viedlo k zvýšeniu AUC o 35 %) a FBAL (zníženie klírensu kreatinínu o 50 % viedlo k zvýšeniu AUC o 114 %). FBAL je metabolit, ktorý nemá žiadnu antiproliferačnú aktivitu.

Starší ľudia
Pri analýze farmakokinetických parametrov v populácii zahŕňajúcej pacientov z rozličných vekových skupín (27 – 86 rokov), pričom počet pacientov s vekom ≥ 65 rokov bol 234 (46 %), sa ukázalo, že vek nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku 5'-DFUR a 5-FU. Hodnota AUC pre FBAL sa zvyšovala s vekom (zvýšenie veku o 20 % viedlo k 15 % zvýšeniu hodnoty AUC pre FBAL). Toto zvýšenie je pravdepodobne dôsledkom zmeny funkcie obličiek.

Etnické faktory
Po orálnom podaní 825 mg/m² kapecitabínu dvakrát denne počas 14 dní mali japonskí pacienti (n = 18) o 36 % nižšiu C_{max} a o 24 % nižšiu AUC kapecitabínu než kaukazskí pacienti (n = 22). Japonskí pacienti mali tiež o 25 % nižšiu C_{max} a o 34 % nižšiu AUC FBAL než kaukazskí pacienti. Klinická relevancia týchto rozdielov je neznáma. Rozdiely v ostatných metabolitoch (5´-DFCR, 5´-DFUR a 5-FU) sa nevyskytovali.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity opakovanej dávky sa po dennom perorálnom podávaní kapecitabínu opiciam cynomolgus a myšiam zistili toxické účinky na gastrointestinálny, lymfatický a hemopoetický systém, ktoré sú typické pre fluórpyrimidíny. Tieto toxické prejavy boli reverzibilné. Pri liečbe kapecitabínom sa pozorovali prejavy kožnej toxicity charakterizované degeneratívnymi/regresívnymi zmenami. Kapecitabín nemal v štúdiách žiadne toxické účinky na pečeň a centrálny nervový systém. U opíc cynomolgus sa po intravenóznom podaní kapecitabínu (100 mg/kg) zistili známky kardiovaskulárnej toxicity (napr. predĺženie intervalov PR a QT), hoci pri opakovanom perorálnom podávaní kapecitabínu (1 379 mg/m² denne) tieto známky neboli prítomné.

V 2-ročnej štúdii, ktorá na myšiach skúmala karcinogénne vlastnosti kapecitabínu, sa nepotvrdil karcinogénny účinok tejto látky.

Počas štandardných štúdií, ktoré skúmali vplyv kapecitabínu na fertilitu u samíc myší, sa pozorovala porucha plodnosti, avšak tento účinok bol reverzibilný po vysadení lieku po určitom období neužívania kapecitabínu. Okrem toho sa v 13-týždňovej štúdii zistili atrofické a degeneratívne zmeny na reprodukčných orgánoch samcov myší, avšak aj tieto zmeny ustúpili po určitom období bez liečby (pozri časť 4.6).

V štúdiách, ktoré skúmali embryotoxické a teratogénne účinky na myšiach, sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie počtu rezorpcií plodov a teratogenity. Po podávaní lieku vo vysokých dávkach sa u opíc pozorovali potraty a úmrtia zárodkov, avšak žiadne známky teratogenity.

Kapecitabín nemal mutagénne účinky v *in vitro* štúdiách s baktériami (Amesov test) alebo cicavčími bunkami (test génovej mutácie na čínskych škrečkoch V79/HPRT). Avšak podobne ako pri iných analógoch nukleozidov (t.j. 5-FU), kapecitabín mal klastogénne účinky v ľudských lymfocytoch (*in vitro*), pričom pozitívny trend sa taktiež zaznamenal v mikronukleus teste kostnej drene myší (*in vivo*).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Bezvodá laktóza

Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
Hypromelóza (E 464)
Magnéziumstearát (E 572)

Obal tablety

Capecitabine medac 150 mg filmom obalené tablety
Hypromelóza (E 464)
Mastenec
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žltý oxid železitý (E 172)

Capecitabine medac 500 mg filmom obalené tablety
Hypromelóza (E 464)
Mastenec
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové (AL/AL) blistre.

Veľkosti balenia: 28, 30, 56, 60, 84, 112 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Majú sa dodržiavať postupy na bezpečné zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/12/802/001-007
EU/1/12/802/029-035

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. november 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 03. jún 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.