

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ecansya 150 mg potahované tablety
Ecansya 300 mg potahované tablety
Ecansya 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ecansya 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7 mg laktózy.

Ecansya 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15 mg laktózy.

Ecansya 500 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Ecansya 150 mg potahované tablety

Tablety jsou oválné, bikonvexní, světle broskvové barvy, 11,4 mm dlouhé a 5,3 mm široké s vyraženým nápisem „150“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Ecansya 300 mg potahované tablety

Tablety jsou oválné, bikonvexní, bílé až téměř bílé barvy, 14,6 mm dlouhé a 6,7 mm široké s vyraženým nápisem „300“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Ecansya 500 mg potahované tablety

Tablety jsou oválné, bikonvexní, broskvové barvy, 15,9 mm dlouhé a 8,4 mm široké s vyraženým nápisem „500“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ecansya je indikován k léčbě:

- adjuvantní léčbě pacientů po operaci karcinomu tlustého střeva stadia III (stadia C podle Duke) (viz bod 5.1).
- metastazujícího kolorektálního karcinomu (viz bod 5.1).

- první linie pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s režimem obsahujícím platinu (viz bod 5.1).
- pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu v kombinaci s docetaxelem (viz bod 5.1) po selhání cytotoxické chemoterapie. Předchozí terapie má zahrnovat antracyklin.
- pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu v monoterapii po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Kapecitabin má být předepisován pouze kvalifikovaným lékařem, který má dostatečné zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků. Doporučuje se pečlivé sledování všech pacientů během prvního cyklu léčby.

V případě progresu onemocnění nebo netolerovatelné toxicity přípravku má být léčba přerušena.

V tabulce 1, resp. v tabulce 2 je uveden výpočet standardní a snížené dávky, který vychází z plochy povrchu těla při úvodních dávkách přípravku Ecansya 1250 mg/m² a 1000 mg/m².

Dávkování

Doporučené dávkování (viz bod 5.1):

Monoterapie

Karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom a karcinom prsu

Při monoterapii kapecitabinem v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva, v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu nebo lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu je doporučena úvodní dávka 1250 mg/m² užívaná dvakrát denně (ráno a večer; to odpovídá celkové denní dávce 2500 mg/m²) po dobu 14 dnů s následující 7denní přestávkou bez podávání přípravku. Při adjuvantní léčbě pacientů s karcinomem tlustého střeva ve stadiu III se doporučuje délka léčby 6 měsíců.

Kombinovaná léčba

Karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom a karcinom žaludku

Při kombinované léčbě má být doporučená úvodní dávka kapecitabinu snížena na 800 - 1000 mg/m² při podávání 2x denně po dobu 14 dnů s následnou přestávkou 7 dní nebo na 625 mg/m² dvakrát denně při kontinuálním podávání (viz bod 5.1). V kombinaci s irinotekanem je doporučená úvodní dávka 800 mg/m² při podávání 2x denně po dobu 14 dnů s následnou přestávkou 7 dnů, irinotekan se podává v dávce 200 mg/m² v den 1. Přidání bevacizumabu do kombinovaného režimu úvodní dávku kapecitabinu neovlivňuje. Podle souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu má být u pacientů užívajících kapecitabin v kombinaci s cisplatinou podána před zahájením léčby cisplatinou premedikace k udržení odpovídající hydratace a premedikace antiemetiky. U nemocných léčených kombinací kapecitabin + oxaliplatin je doporučena premedikace antiemetiky dle souhrnu údajů o přípravku pro oxaliplatinu. Adjuvantní léčba nemocných s nádorem tlustého střeva stadia III je doporučena v trvání 6 měsíců.

Karcinom prsu

V kombinaci s docetaxelem je doporučená úvodní dávka kapecitabinu v léčbě metastazujícího karcinomu prsu 1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů s následující 7denní přestávkou bez podávání přípravku, docetaxel se podává v dávce 75 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé tři týdny. U pacientů užívajících kapecitabin v kombinaci s docetaxelem by měla být před zahájením léčby docetaxelem podána premedikace perorálními kortikosteroidy, např. dexamethasonem, podle instrukcí uvedených v souhrnu údajů o přípravku pro docetaxel.

Výpočet dávky přípravku Ecansya

Tabulka 1 Výpočet standardní a snížené dávky kapecitabinu provedený na základě plochy povrchu těla při úvodní dávce 1250 mg/m²

	Dávka 1250 mg/m ² (dvakrát denně)					
	Plná dávka 1250 mg/m ²	Počet 150mg tablet, 300mg tablet a/nebo 500mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)			Snížená dávka (75%) 950 mg/m ²	Snížená dávka (50%) 625 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Jedna podávaná dávka (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Jedna podávaná dávka (mg)	Jedna podávaná dávka (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

Tabulka 2 Výpočet standardní a snížené dávky kapecitabinu provedený na základě plochy povrchu těla při úvodní dávce 1000 mg/m²

	Dávka 1000 mg/m ² (dvakrát denně)					
	Plná dávka 1000 mg/m ²	Počet 150mg tablet, 300mg tablet a/nebo 500mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)			Snížená dávka (75%) 750 mg/m ²	Snížená dávka (50%) 500 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Jedna podávaná dávka (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Jedna podávaná dávka (mg)	Jedna podávaná dávka (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

Úprava dávkování během léčby

Obecně

Projevy toxicity v důsledku podávání kapecitabinu mohou být řešeny symptomatickou léčbou a/nebo úpravou dávek (přerušением léčby nebo snížením dávky). Jakmile dojde ke snížení dávky, nemá být dávka již později zvyšována. V případě toxicity, která dle mínění lékaře nebude závažná nebo život ohrožující, jako jsou například alopecie, změna chuti, změny nehtů, je možno v léčbě pokračovat stejnou dávkou bez redukce nebo přerušení. Pacienty léčené kapecitabinem je třeba informovat, že v případě výskytu středně těžkých nebo těžkých nežádoucích účinků je nutno okamžitě přerušit léčbu. Dávky kapecitabinu vynechané z důvodu toxicity se nenahrazují. Dále je uvedena doporučená úprava dávkování při projevech toxicity přípravku.

Tabulka 3 Schéma snížení dávky kapecitabinu (třítýdenní cyklus nebo kontinuální léčba)

Stupeň toxicity*	Změny dávky v průběhu léčebného cyklu	Úprava dávek pro příští léčebný cyklus/dávku (% úvodní dávky)
• <i>Stupeň 1</i>	Udržovací dávka	Udržovací dávka
• <i>Stupeň 2</i>		
-1. výskyt	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 0-1	100 %
-2. výskyt		75 %
-3. výskyt		50 %
-4. výskyt	Trvale ukončit léčbu	Není relevantní
• <i>Stupeň 3</i>		
-1. výskyt	Přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 0-1	75 %
-2. výskyt		50 %
-3. výskyt	Trvale ukončit léčbu	Není relevantní
• <i>Stupeň 4</i>		
-1. výskyt	Trvale přerušit léčbu <i>nebo</i> Pokud lékař usoudí, že pokračování léčby je v nejlepším zájmu pacienta, přerušit léčbu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 0-1	50 %
-2. výskyt	Trvale ukončit léčbu	Není relevantní

*Dle Obecných kritérií toxicity Skupiny klinických studií Národního institutu Kanady pro zhoubné nádory (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria) (verze 1) nebo dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích účinků programu

hodnocení nádorové léčby Amerického národního institutu pro zhoubné nádory (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verze 4.0. Plantopalmární erytrodysestezie („hand-foot“ syndrom) a hyperbilirubinemie viz bod 4.4.

Hematologie

Nemocní se vstupním počtem neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $<100 \times 10^9/l$ nemají být kapecitabinem léčeni. V případě, že neplánované laboratorní vyšetření v průběhu léčebného cyklu ukáže, že počet neutrofilů klesl pod $1,0 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů klesl pod $75 \times 10^9/l$, má být léčba kapecitabinem přerušena.

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je kapecitabin užíván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky v třítydenním cyklu

Jestliže je kapecitabin užíván v kombinaci s dalšími léčivými přípravky v třítydenním cyklu, má být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3 uvedené výše, pokud jde o kapecitabin, a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další léčivý přípravek (léčivé přípravky).

V případě, kdy je na začátku léčebného cyklu indikováno odložení léčby kapecitabinem nebo se odložení léčby týká dalšího léčivého přípravku (dalších léčivých přípravků), má být odloženo podávání všech léčivých přípravků až do doby, dokud nejsou splněny požadavky ke znovuzahájení léčby všemi léčivými přípravky.

Pokud se v průběhu léčebného cyklu projeví toxicita, která podle ošetřujícího lékaře není způsobena kapecitabinem, je možno v léčbě kapecitabinem pokračovat a dávku dalšího léčivého přípravku upravit v souladu s příslušnými informacemi o přípravku.

Pokud je nutné léčbu dalším léčivým přípravkem (dalšími léčivými přípravky) trvale ukončit, je možné po splnění kritérií pokračovat v léčbě kapecitabinem.

Toto doporučení platí pro všechny indikace a pro všechny zvláštní skupiny pacientů.

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je kapecitabin užíván kontinuálně v kombinaci s dalšími léčivými přípravky

Jestliže je kapecitabin užíván nepřetržitě v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, má být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3 uvedené výše, pokud jde o kapecitabin, a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další léčivý přípravek (léčivé přípravky).

Úprava dávkování u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici dostatečná data týkající se bezpečnosti a účinnosti, aby mohla být doporučena vhodná úprava dávkování. Neexistují žádné informace týkající se použití přípravku u pacientů s jaterním poškozením v důsledku cirhózy nebo hepatitidy.

Porucha funkce ledvin

Kapecitabin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min [Crockroft a Gault] před zahájením léčby). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min před zahájením léčby) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně zvýšena ve srovnání s celkovou populací. U pacientů s poruchou renálních funkcí středního stupně před zahájením léčby se doporučuje snížení úvodní dávky na 75 % z úvodní dávky 1250 mg/m². Při úvodní dávce 1000 mg/m² není u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin před zahájením léčby nutná redukce dávky. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min před zahájením léčby) se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky. Pokud dojde u pacientů v průběhu léčby k rozvoji nežádoucích účinků 2., 3. nebo 4. stupně, je nutná pečlivá monitorace a okamžité přerušení léčby s následnou úpravou dávek podle výše uvedené tabulky 3. Pokud vypočtená clearance kreatininu v průběhu léčby klesne pod hodnotu 30 ml/min, má být léčba přípravkem Ecansya ukončena. Tato doporučení úpravy dávkování

při poruše funkce ledvin platí jak pro monoterapii, tak pro kombinovanou léčbu (viz též níže bod „Starší pacienti“).

Starší osoby

Při monoterapii kapecitabinem není nutná žádná úprava úvodní dávky. Ve srovnání s mladšími pacienty však byly u pacientů ≥ 60 let pozorovány častěji nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně vznikající v souvislosti s léčbou.

Pokud byl kapecitabin použit v kombinaci s jinými léčivými přípravky, byl u starších nemocných (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími nemocnými pozorován vyšší výskyt nežádoucích účinků stupně 3 a 4, včetně těch, které vedly k ukončení léčby. U pacientů ≥ 60 let se doporučuje pečlivé monitorování.

- *V kombinaci s docetaxelem:* u pacientů ve věku 60 let a starších byla zaznamenána zvýšená incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně vznikajících v souvislosti s léčbou a závažných nežádoucích účinků vznikajících v souvislosti s léčbou (viz bod 5.1). U pacientů ve věku 60 let a starších se doporučuje snížení počáteční dávky kapecitabinu na 75 % (950 mg/m^2 2x denně). Pokud u pacientů ≥ 60 let léčených sníženou počáteční dávkou kapecitabinu v kombinaci s docetaxelem není pozorována žádná toxicita, dávka kapecitabinu může být opatrně zvyšována na 1250 mg/m^2 dvakrát denně.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici relevantní údaje o použití kapecitabinu v pediatrické populaci v indikaci karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a prsu.

Způsob podání

Tablety přípravku Ecansya se mají spolknout celé a zapít vodou do 30 minut po jídle.

Tablety přípravku Ecansya se nemají drtit ani krájet.

4.3 Kontraindikace

- Těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze.
- Hypersenzitivita na kapecitabin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na fluoruracil.
- Známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4).
- V průběhu těhotenství a kojení.
- U pacientů s těžkou leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.
- U pacientů s těžkou poruchou funkce jater.
- U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min).
- Nedávná nebo souběžná léčba brivudinem (viz body 4.4 a 4.5 pro lékové interakce).
- Při existenci kontraindikace pro použití některého léčivého přípravku v kombinovaném režimu nelze příslušný léčivý přípravek použít.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dávku limitující toxicita

Dávku limitující toxicita zahrnuje průjem, bolest břicha, nauzeu, stomatitidu a syndrom ruka – noha (kožní reakce ruka – noha, palmo-plantární erytrodysestezie). Většina nežádoucích účinků je reverzibilní a nevyžaduje trvalé přerušování léčby, někdy však může být nutné vynechání nebo snížení dávek.

Průjem

Pacienti s těžkými průjmy musí být pečlivě monitorováni a v případě dehydratace je třeba doplnit tekutiny a elektrolyty. Může být použita standardní protiprůjmová léčba (např. loperamid). Průjem 2. stupně dle NCIC CTC je definován jako zvýšení počtu stolic na 4-6 během dne nebo noční průjmovitá stolice, průjem 3. stupně jako zvýšení počtu stolic na 7-9 během dne nebo inkontinence a malabsorpce. Průjem 4. stupně je definován jako zvýšení počtu stolic > 10 za den, makroskopicky krvavý průjem nebo nutnost parenterální podpůrné léčby. Dle potřeby by měla být dávka redukována (viz bod 4.2).

Dehydratace

Dehydrataci je nutno předcházet a v případě výskytu je nutno ji korigovat. Nemocní s anorexií, astenií, nauzeou, zvracením nebo průjmem mohou být rychle dehydratováni. Dehydratace může způsobit akutní selhání ledvin, zvláště u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo při souběžném podávání kapecitabinu s léčivými přípravky se známým nefrotoxickým účinkem. Akutní selhání ledvin následně po dehydrataci může vést potenciálně i k úmrtí. Při výskytu dehydratace stupně 2 (či vyššího) má být léčba kapecitabinem okamžitě přerušena a dehydratace upravena. Léčba nemá být znovu zahájena, dokud nemocný není rehydratován a všechny vyvolávající příčiny nejsou upraveny nebo pod kontrolou. V případě potřeby se má upravit dávka s ohledem na vyvolávající nežádoucí příhodu (viz bod 4.2).

Syndrom ruka-noha také známý jako kožní reakce ruka-noha, palmo-plantární erytrodysestezie nebo chemoterapií navozený akralní erytém. Syndrom ruka-noha 1. stupně je definován jako pocit necitlivosti, dysestezie/parestezie, mravenčení, nebolestivý otok nebo erytém na rukou a/nebo nohou a/nebo pocit diskomfortu, který nenarušuje pacientovy běžné aktivity. Syndrom ruka-noha 2. stupně je definován jako bolestivý erytém a otok na rukou a/nebo nohou a/nebo pocit diskomfortu, který ovlivňuje pacientovy běžné denní aktivity. Syndrom ruka-noha 3. stupně je charakterizován mokvajícemi deskvamacemi, ulceracemi, tvorbou puchýřů a výraznou bolestí rukou a/nebo nohou a/nebo těžkým diskomfortem znemožňujícím pacientovi vykonávat práci nebo běžné denní aktivity. Přetrvávající nebo závažný syndrom ruka-noha (stupně 2 a výše) může nakonec vést ke ztrátě otisků prstů, což může mít dopad na identifikaci pacienta. Pokud se objeví syndrom ruka-noha 2. nebo 3. stupně, má být podávání kapecitabinu přerušeno, dokud příznaky nevymizí nebo se jejich intenzita nesníží na úroveň 1. stupně. Po proběhlém syndromu ruka-noha 3. stupně mají být následné dávky kapecitabinu sníženy. Je-li kapecitabin užíván v kombinaci s cisplatinou, nedoporučuje se k symptomatické nebo k sekundární profylaktické léčbě syndromu ruka-noha používat vitamín B6 (pyridoxin), který podle publikovaných údajů může snižovat účinnost cisplatin. Je prokázáno, že v profylaxi syndromu ruka-noha u pacientů léčených přípravkem Ecansya je účinný dexpanthenol.

Kardiotoxicita

S léčbou fluoropyrimidiny byly spojeny projevy kardiotoxicity zahrnující infarkt myokardu, anginu pectoris, arytmiie, kardiogenní šok, náhlou smrt a elektrokardiografické změny (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky mohou být častější u pacientů s předchozí anamnézou ischemické choroby srdeční. U pacientů užívajících kapecitabin byly zaznamenány srdeční arytmiie (včetně fibrilace komor, torsade de pointes a bradykardie), angina pectoris, infarkt myokardu, srdeční selhání a kardiomyopatie. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou významného srdečního onemocnění, arytmií nebo anginou pectoris (viz bod 4.8).

Hypo- nebo hyperkalcemie

V průběhu léčby kapecitabinem byla zaznamenána hypo- nebo hyperkalcemie. Opatrnosti je třeba u pacientů s preexistující hypo- nebo hyperkalcemií (viz bod 4.8).

Centrální nebo periferní nervový systém

Opatrnosti je třeba u pacientů s onemocněním centrálního nebo periferního nervového systému, např. mozkovými metastázami nebo neuropatií (viz bod 4.8).

Diabetes mellitus nebo poruchy elektrolytové rovnováhy

Opatrnost je nutná u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchami elektrolytové rovnováhy, neboť v průběhu léčby kapecitabinem může dojít ke zhoršení těchto stavů.

Antikoagulační léčba kumarinovými deriváty

V interakční studii s podáním jednotlivé dávky warfarinu došlo k signifikantnímu zvýšení průměrné AUC (+ 57 %) S-warfarinu. Tyto výsledky naznačují interakci vznikající pravděpodobně v důsledku inhibice isoenzymatického systému 2C9 cytochromu P450 kapecitabinem. U pacientů užívajících kapecitabin zároveň s perorální antikoagulační léčbou kumarinovými deriváty by měla být antikoagulační odpověď (INR nebo protrombinový čas) pečlivě monitorována a dávka antikoagulancia

přiměřeně upravena (viz bod 4.5).

Brivudin

Brivudin nesmí být podáván současně s kapecitabinem. Po této lékové interakci byly hlášeny případy končící úmrtím. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby kapecitabinem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce kapecitabinu (viz body 4.3 a 4.5). V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni kapecitabinem, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity kapecitabinu. Doporučuje se okamžitý nástup do nemocnice. Všechna opatření mají být zahájena k zabránění systémových infekcí a dehydratace.

Porucha funkce jater

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti podávání kapecitabinu u pacientů s poruchou funkce jater mají být pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou jater pečlivě monitorováni, a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost jaterních metastáz. Pokud dojde v důsledku léčby ke zvýšení bilirubinu na $> 3,0 \times$ horní hranice normy nebo ke zvýšení jaterních aminotransferáz (ALT, AST) na $> 2,5 \times$ horní hranice normy, má být podávání kapecitabinu přerušeno. Monoterapie kapecitabinem může být znovu zahájena při poklesu bilirubinu na $\leq 3,0 \times$ horní hranice normy nebo při snížení jaterních aminotransferáz na $\leq 2,5 \times$ horní hranice normy.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/ min) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně ve srovnání s celkovou populací zvýšena (viz body 4.2 a 4.3).

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD):

Aktivita DPD je limitující pro rychlost katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni zvýšenému riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01 – 0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem Ecansya léčeni (viz bod 4.3).

Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3 – 9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni zvýšenému riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parametr, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následné dávky zvýšit.

Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby přípravkem Ecansya se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Zhoršená funkce ledvin může vést ke zvýšení hladin uracilu v krvi s rizikem nesprávné diagnózy deficitu DPD u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Kapecitabin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD.

Úplnou absenci nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Se zvýšeným rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají zvýšené riziko závažné toxicity při léčbě fluorpyrimidiny.

Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %.

Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou.

Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladiny uracilu v krvi mají být interpretovány s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod „Testování ke stanovení deficitu DPD“ výše).

Oftalmologické komplikace

Pacienti mají být pečlivě sledováni z důvodu oftalmologických komplikací, jako jsou keratitida a onemocnění rohovky, zvláště pokud mají oční onemocnění v anamnéze. Léčba očních onemocnění má být zahájena dle klinických potřeb.

Závažné kožní reakce

Přípravek Ecansya může vyvolat závažné kožní reakce, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Podávání přípravku Ecansya má být trvale ukončeno u pacientů, u kterých se v průběhu léčby vyskytne závažná kožní reakce.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje laktózu jako pomocnou látku, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tablety přípravku Ecansya se nemají drtit ani krájet. V případě expozice buď pacienta, nebo pečovatele rozdrceným nebo rozkrojeným tabletám přípravku Ecansya se mohou objevit nežádoucí účinky (viz.bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Brivudin

Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem a fluoropyrimidiny (např. kapecitabin, fluoruracil, tegafur) vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy brivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluoropyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být brivudin podáván současně s kapecitabinem (viz body 4.3 a 4.4). Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby kapecitabinem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce kapecitabinu.

Substráty cytochromu P450 2C9

Kromě warfarinu nebyly provedeny studie interakcí mezi kapecitabinem a dalšími substráty CYP2C9. Při současném podávání kapecitabinu a substrátů 2C9 (např. fenytoinu) je nutno postupovat opatrně. Viz též níže interakce s kumarinovými antikoagulancii a bod 4.4.

Kumarinová antikoagulancia

U pacientů užívajících zároveň s kapecitabinem kumarinová antikoagulancia jako jsou warfarin nebo fenprokumon byly hlášeny poruchy koagulačních parametrů a/nebo krvácení. Tyto nežádoucí účinky se objevily během několika dnů až několika měsíců po zahájení léčby kapecitabinem a v několika případech v průběhu 1 měsíce po ukončení léčby kapecitabinem.

V klinické farmakokinetické interakční studii došlo při léčbě kapecitabinem po podání jednotlivé dávky 20 mg warfarinu ke zvýšení AUC S-warfarinu o 57 % a zároveň k 91 % zvýšení hodnot INR. Vzhledem k tomu, že metabolismus R-warfarinu nebyl ovlivněn, tyto výsledky naznačují, že kapecitabin působí „down regulaci“ izoenzymů 2C9, ale nemá žádný vliv na izoenzymy 1A2 a 3A4. Pacienti užívající kumarinová antikoagulancia zároveň s kapecitabinem mají být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost změn koagulačních parametrů (PT nebo INR) a dávka antikoagulancia má být odpovídajícím způsobem upravena.

Fenytoin

Při současném užívání kapecitabinu s fenytoinem byly zaznamenány zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu, které v jednotlivých případech vyústily v symptomy fenytoinové intoxikace. Pacienti užívající fenytoin zároveň s kapecitabinem mají být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu.

Kyselina folinová/kyselina listová

Studie s kombinací kapecitabinu a kyseliny folinové ukázala, že kyselina folinová nemá žádný větší vliv na farmakokinetiku kapecitabinu ani jeho metabolitů. Kyselina folinová však ovlivňuje farmakodynamiku kapecitabinu, jehož toxicita může být kyselinou folinovou zvýšena: maximální tolerovaná dávka (MTD) kapecitabinu užívaná samostatně při intermitentním režimu podávání je 3000 mg/m² za den, zatímco při užívání zároveň s kyselinou folinovou (30 mg perorálně 2x denně) je tato maximální tolerovaná dávka kapecitabinu jen 2000 mg/m² za den. Zvýšení toxicity může být významné při přechodu z 5-FU/LV na režim s kapecitabinem. K významnému zvýšení toxicity může také dojít při doplnění nedostatku folátu kyselinou listovou v důsledku podobnosti kyseliny folinové s kyselinou listovou.

Antacida

Byl hodnocen vliv antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého na farmakokinetiku kapecitabinu. Pozorováno bylo mírné zvýšení plazmatických koncentrací kapecitabinu a jednoho metabolitu (5' - DFCR); nebyl zaznamenán žádný vliv na další 3 velké metabolity (5' - DFUR, 5-FU a FBAL).

Alopurinol

U 5-FU byly zaznamenány interakce s alopurinolem vedoucí k možnému snížení účinnosti 5-FU. Současné užívání alopurinolu a kapecitabinu má být vyloučeno.

Interferon alfa

Maximální tolerovaná dávka (MTD) kapecitabinu byla při podávání zároveň s interferonem alfa-2a (3 MIU/m²/den) 2000 mg/m² ve srovnání s 3000 mg/m² při užívání samotného kapecitabinu.

Radioterapie

Maximální tolerovaná dávka (MTD) kapecitabinu byla 3000 mg/m² denně při podávání samotného kapecitabinu, zatímco v kombinaci s radioterapií při léčbě karcinomu rekta byla MTD kapecitabinu 2000 mg/m² denně, a to jak při kontinuálním podávání, tak při podávání od pondělí do pátku v průběhu šestitýdenní léčebné kúry s radioterapií.

Oxaliplatin

Pokud byl kapecitabin podáván v kombinaci s oxaliplatinou nebo v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem, neobjevily se klinicky významné rozdíly v expozici kapecitabinu nebo jeho metabolitů, volné ani celkové platiny.

Bevacizumab

Bevacizumab neměl za přítomnosti oxaliplatin klinicky významný vliv na farmakokinetické parametry kapecitabinu ani jeho metabolitů.

Interakce s potravinami

V průběhu všech klinických studií byli pacienti instruováni, aby užívali kapecitabin během 30 minut po jídle. Vzhledem k tomu, že všechny současné údaje o účinnosti a bezpečnosti vycházejí z podávání kapecitabinu s jídlem, doporučuje se, aby byl kapecitabin užíván s jídlem. Užívání s jídlem snižuje míru absorpce kapecitabinu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby předcházely otěhotnění v průběhu léčby kapecitabinem. V případě otěhotnění v průběhu léčby kapecitabinem musí být pacientce objasněno potenciální riziko pro plod. Během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce kapecitabinu má být používána účinná metoda antikoncepce.

Na základě nálezů genetické toxicity mají pacienti mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce kapecitabinu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen užívajících kapecitabin. Lze však předpokládat, že by v případě podávání těhotným ženám mohl kapecitabin způsobit poškození plodu. Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat způsobovalo podávání kapecitabinu embryoletalitu a teratogenitu. Tyto nálezy jsou očekávanými účinky fluoropyrimidinových derivátů. Kapecitabin je kontraindikován v průběhu těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se kapecitabin vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie k posouzení vlivu kapecitabinu na tvorbu mléka nebo na jeho přítomnosti v lidském mateřském mléce. U kojících myší bylo v mléce nalezeno značné množství kapecitabinu a jeho metabolitů. Vzhledem k tomu, že potenciální riziko poškození kojeného dítěte není známo, kojení musí být během léčby kapecitabinem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Ecansya na fertilitu. Ženy ve fertilním věku a muži byli zařazeni do pivotních studií s přípravkem Ecansya, pouze pokud souhlasili s použitím přijatelných antikoncepčních metod, aby se zabránilo těhotenství po dobu trvání studie a přiměřenou dobu po jejím ukončení. Ve studiích na zvířatech byl pozorován vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ecansya má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Kapecitabin může vyvolat závratě, únavu a nauzeu.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil kapecitabinu je založený na údajích od více než 3000 pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii, nebo léčených kapecitabinem v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích. Bezpečnostní profil kapecitabinu v monoterapii metastazujícího karcinomu prsu, metastazujícího kolorektálního karcinomu a při adjuvantní terapii různých karcinomů tlustého střeva je srovnatelný. Podrobnosti o hlavních studiích, včetně popisů studií a hlavních výsledků týkajících se účinnosti, jsou uvedeny v bodě 5.1.

Nejčastěji hlášenými a/nebo klinicky relevantními nežádoucími účinky přípravku byly gastrointestinální obtíže (zejména průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha a stomatitida), syndrom ruka-noha (palmo-plantární erytrodysestezie), únava, astenie, anorexie, kardiotoxicita, zhoršení renální dysfunkce u preexistující poruchy renálních funkcí a tromboembolismus.

Shrnutí nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky považované zkoušejícími za možná, pravděpodobně nebo vzdáleně související s podáváním kapecitabinu jsou shrnuty v tabulce 4 pro kapecitabin v monoterapii a v tabulce 5 pro kapecitabin podávaný v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích. Nežádoucí účinky jsou dále uspořádány podle četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Monoterapie kapecitabinem

Tabulka 4 ukazuje nežádoucí účinky související s podáváním kapecitabinu v monoterapii založené na souhrnných analýzách bezpečnostních dat ze tří hlavních studií zahrnujících více jak 1900 pacientů (studie M66001, SO14695 a SO14796). Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu zařazeny do příslušné skupiny, a to podle celkové incidence zjištěné ze souhrnné analýzy.

Tabulka 4 Souhrn nežádoucích účinků souvisejících s léčbou při monoterapii kapecitabinem

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>	Vzácné/velmi vzácné <i>(zkušenosti po uvedení přípravku na trh)</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpetické infekce, nazofaryngitida, infekce dolních dýchacích cest	Sepse, infekce močového traktu, celulitida, tonzilitida, faryngitida, orální kandidóza, chřipka, gastroenteritida, mykotická infekce, infekce, zubní abscesy	
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</i>	-	-	Lipom	

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>	Vzácné/velmi vzácné <i>(zkušenosti po uvedení přípravku na trh)</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	-	Neutropenie, anemie	Febrilní neutropenie, pancytopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, leukopenie, hemolytická anemie, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) / prodloužení protrombinového času	
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	-	Hypersenzitivita	Angioedém (vzácné)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Anorexie	Dehydratace, pokles tělesné hmotnosti	Diabetes, hypokalemie, poruchy chuti k jídlu, malnutrice, hypertriglyceridemie,	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Insomnie, deprese	Stav zmatenosti, panická ataka, depresivní nálada, pokles libida	
<i>Poruchy nervového systému</i>	-	Bolest hlavy, letargie, závratě, parestázie, dysgeuzie	Afázie, porucha paměti, ataxie, synkopa, porucha rovnováhy, porucha smyslového vnímání, periferní neuropatie	Toxická leukoencefalopatie (velmi vzácné)
<i>Poruchy oka</i>	-	Zvýšené slzení, konjunktivitida, podráždění očí	Snížená zraková ostrost, diplopie	Stenóza slzovodů (vzácné), onemocnění rohovky (vzácné), keratitida (vzácné), keratitis punctata (vzácné)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	-	Vertigo, bolest ucha	

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>	Vzácné/velmi vzácné <i>(zkušenosti po uvedení přípravku na trh)</i>
<i>Srdeční poruchy</i>	-	-	Nestabilní angina pectoris, angina pectoris, ischemie/infarkt myokardu, atriální fibrilace, arytmie, tachykardie, sinusová tachykardie, palpitace	Fibrilace komor (vzácné), prodloužení QT intervalu (vzácné), torsade de pointes (vzácné), bradykardie (vzácné), vazospasmus (vzácné)
<i>Cévní poruchy</i>	-	Tromboflebitida	Hluboká žilní trombóza, hypertenze, petechie, hypotenze, návaly, chlad v periferních částech těla	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	-	Dyspnoe, epistaxe, kašel, rýma	Plicní embolie, pneumotorax, hemoptýza, astma, námahová dušnost	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem, zvracení, nauzea, stomatitida, bolest břicha	Gastrointestinální krvácení, zácpa, bolest v epigastriu, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	Obstrukce střeva, ascites, enteritida, gastritida, dysfagie, bolest v hypogastriu, ezofagitida, břišní diskomfort, gastroezofageální reflux, kolitida, krev ve stolici	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Hyperbilirubinemie, abnormality jaterních testů	Žloutenka	Selhání jater (vzácné), cholestatická hepatitida (vzácné)
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie **	Vyrážka, alopecie, erytém, suchá kůže, pruritus, hyperpigmentace kůže, makulózní exantém, deskvamace kůže, dermatitida, poruchy pigmentace, poruchy nehtů	Puchýř, kožní vřed, vyrážka, kopřivka, fotosenzitivní reakce, palmární erytém, otok obličeje, purpura, kožní reakce v místě předešlého ozáření (radiační recall syndrom)	Kožní lupus erythematosus (vzácné), závažné kožní reakce, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza (velmi vzácné) (viz bod 4.4)

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>	Vzácné/velmi vzácné <i>(zkušenosti po uvedení přípravku na trh)</i>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	-	Bolest končetin, bolest zad, artralgie	Otok kloubu, bolest kostí, bolest v obličeji, svalová a kosterní ztuhlost, svalová slabost	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	-	Hydronefróza, inkontinence moči, hematurie, nykturie, zvýšení kreatininu v krvi	
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	-	-	Vaginální krvácení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava, astenie	Pyrexie, periferní edém, malátnost, bolest na hrudi	Edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce, ztuhlost, zvýšení tělesné teploty	

** Na základě postmarketingových zkušeností může přetrvávající nebo závažný syndrom palmo-plantární erytrodysestezie vést nakonec ke ztrátě otisků prstů (viz bod 4.4).

Kapecitabin v kombinované léčbě

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky spojené s užíváním kapecitabinu v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích vycházející z bezpečnostních dat od více než 3000 pacientů. Nežádoucí účinky jsou přiřazeny do příslušných skupin frekvence (velmi časté nebo časté) podle své nejvyšší incidence pozorované v jakékoli z hlavních klinických studií a jsou pouze přiřazeny, pokud se vyskytly **navíc** ve srovnání s nežádoucími účinky při monoterapii kapecitabinem nebo které se vyskytly s **vyšší frekvencí** v porovnání s monoterapií kapecitabinem (viz tabulka 4). Méně časté nežádoucí účinky zaznamenané u kapecitabinu v kombinované terapii jsou shodné s nežádoucími účinky zaznamenanými u kapecitabinu v monoterapii nebo zaznamenané při monoterapii u kombinovaných léčivých přípravků (v literatuře a/nebo v příslušném SmPC).

Některé z nežádoucích účinků jsou běžně pozorované reakce pro kombinované léčivé přípravky (např. periferní senzorická neuropatie u docetaxelu nebo oxaliplatiny, hypertenze pozorovaná u bevacizumabu); nicméně jejich zhoršení v průběhu terapie kapecitabinem nemůže být vyloučeno.

Tabulka 5 Souhrn s léčbou souvisejících nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených kapecitabinem v kombinaci, které byly pozorovány **navíc** oproti nežádoucím účinkům zjištěným při léčbě kapecitabinem v monoterapii, nebo které se při srovnání s monoterapií kapecitabinem **vyskytovaly častěji**

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Vzácné/velmi vzácné <i>(zkušenosti po uvedení přípravku na trh)</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpes zoster, infekce močového traktu, orální	

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Vzácné/velmi vzácné (zkušenosti po uvedení přípravku na trh)
		kandidóza, infekce horních cest dýchacích, rinitida chřipka, ⁺ infekce, opar	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	⁺ Neutropenie, ⁺ leukopenie, ⁺ anemie, ⁺ neutropenická horečka, trombocytopenie	Útlum kostní dřeně, ⁺ febrilní neutropenie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	Hypersenzitivita	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Pokles chuti k jídlu	Hypokalemie, hyponatremie, hypomagnesemie, hypokalcemie, hyperglykemie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Poruchy spánku, anxieta	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestezie, dysestezie, periferní neuropatie, periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie, bolest hlavy	Neurotoxita, tremor, neuralgie, hypersenzitivní reakce, hypestezie	
<i>Poruchy oka</i>	Zvýšené slzení	Poruchy zraku, suché oči, bolest očí, poruchy vidění, rozmazané vidění	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	Tinitus, hypakuze	
<i>Srdeční poruchy</i>	-	Fibrilace síní, srdeční ischemie/infarkt myokardu	
<i>Cévní poruchy</i>	Otoky dolních končetin, hypertenze, ⁺ embolismus a trombóza	Návaly, hypotenze, hypertenzní krize, návaly horka, zánět žil	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Bolest v krku, poruchy citlivosti faryngu	Škytavka, faryngolaryngeální bolesti, dysfonie	
<i>Gastrointestinální</i>	Zácpa,	Krvácení do horní	

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Vzácné/velmi vzácné (zkušenosti po uvedení přípravku na trh)
<i>poruchy</i>	dyspepsie	části zažívacího traktu, vřed v ústech, gastritida, abdominální distenze, gastroezofageální refluxní onemocnění, bolest úst, dysfagie, rektální hemoragie, bolest v hypogastriu, ústní dysestezie, ústní parestezie, ústní hypestezie, břišní diskomfort	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Abnormální jaterní funkce	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Alopecie, poruchy nehtů	Hyperhidróza, erytematózní vyrážka, urtikarie, noční pocení	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myalgie, artralgie, bolest končetin	Bolest čelistí, svalové spasmy, trismus, svalová slabost	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	Hematurie, proteinurie, pokles renální clearance kreatininu, dysurie	Akutní selhání ledvin následně po dehydrataci (vzácné)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Pyrexie, slabost, ⁺ letargie, intolerance teploty	Zánět sliznic, bolest končetin, bolest, zimnice, bolest na hrudi, příznaky podobné chřipce, ⁺ horečka, reakce související s infuzí, reakce v místě vpichu, bolest v místě infuze, bolest v místě vpichu	
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	-	Kontuze	

⁺ Pro každý nežádoucí účinek byla frekvence založena na nežádoucích účincích všech stupňů. Pro výrazy označené „⁺“ byla frekvence založena na nežádoucích účincích stupně 3 a 4. Nežádoucí účinky jsou přiřazeny podle nejvyšší incidence pozorované při kterékoli z hlavních kombinovaných studií.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom ruka-noha (viz bod 4.4)

Ve studiích při monoterapii s kapecitabinem v dávce 1250 mg/m² 2x denně ve dnech 1 až 14 každé 3 týdny (zahrnující studie s adjuvantní terapií u karcinomu tlustého střeva, s léčbou metastazujícího kolorektálního karcinomu a léčbou karcinomu prsu) byly pozorovány všechny stupně syndromu ruka-noha s frekvencí 53 % až 60 % a s frekvencí 63 % v rameni kapecitabin/docetaxel při léčbě metastazujícího karcinomu prsu. Při kombinované terapii s dávkou kapecitabinu 1000 mg/m² 2x denně ve dnech 1 až 14 každé 3 týdny byl pozorován syndrom ruka-noha všech stupňů závažnosti s frekvencí 22 % až 30 %.

Metaanalýza 14 klinických studií s daty od více než 4700 pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii nebo kapecitabinem v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a prsu) ukázala, že syndrom ruka-noha (všechny stupně) se vyskytl u 2066 (43 %) pacientů po průměrném čase 239 [95% interval spolehlivosti 201, 288] dní po začátku léčby kapecitabinem. Ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), snížení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg), zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech, prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let), ženské pohlaví a dobrý výkonnostní stav ECOG na začátku (0 versus ≥1).

Průjem (viz bod 4.4)

Kapecitabin může způsobovat průjem, což bylo pozorováno až u 50 % pacientů.

Výsledky metaanalýzy 14 klinických studií s daty od více než 4700 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku průjmu: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let) a ženské pohlaví. Následující proměnné byly statisticky významně spojeny se sníženým rizikem vzniku průjmu: zvýšení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg) a zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech.

Kardiotoxicita (viz bod 4.4)

U kapecitabinu v monoterapii byly podle souhrnné analýzy z klinických bezpečnostních dat ze 7 klinických studií zahrnujících 949 pacientů (2 klinické studie fáze III a 5 klinických studií fáze II u metastazujícího kolorektálního karcinomu a metastazujícího karcinomu prsu) navíc k nežádoucím účinkům popsaným v tabulce 4 a 5 pozorovány další nežádoucí účinky s incidencí menší než 0,1 %: kardiomyopatie, srdeční selhání, náhlá smrt a ventrikulární extrasystoly.

Encefalopatie

Navíc k nežádoucím účinkům popsaným v tabulce 4 a 5 byla na základě výše zmíněné analýzy z klinických bezpečnostních dat ze 7 klinických studií s užitím kapecitabinu v monoterapii spojena také encefalopatie, a to s incidencí nižší než 0,1%.

Expozice rozdrceným nebo rozkrojeným tabletám kapecitabinu

V případě expozice rozdrceným nebo rozkrojeným tabletám kapecitabinu byly hlášeny následující nežádoucí účinky: podráždění očí, otok očí, kožní vyrážka, bolest hlavy, parestezie, průjem, nauzea, podrážděný žaludek a zvracení.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší osoby (viz bod 4.2)

Analýza bezpečnostních dat od pacientů ve věku 60 let a starších léčených kapecitabinem v monoterapii a analýza pacientů léčených kapecitabinem spolu s docetaxelem v kombinované terapii ukazují zvýšení incidence k léčbě vztažených nežádoucích účinků stupně 3 a 4 a k léčbě vztažených závažných nežádoucích účinků v porovnání s pacienty mladšími 60 let. Pacienti ve věku 60 let a starší léčení kapecitabinem spolu s docetaxelem také časněji přerušovali léčbu kvůli nežádoucím účinkům v porovnání s pacienty mladšími 60 let.

Výsledky metaanalýzy 14 klinických studií s daty od více než 4700 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byl stoupající věk (v přírůstcích 10 let) statisticky významně spojen se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Pohlaví

Výsledky metaanalýzy 14 klinických studií s daty od více než 4700 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích bylo ženské pohlaví statisticky významně spojeno se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Porucha funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2)

Analýza bezpečnostních dat od pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii (kolorektální karcinom) s výchozí poruchou funkce ledvin ukázala zvýšení incidence k léčbě vztažených nežádoucích účinků stupně 3 a 4 v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (36 % pacientů bez poruchy funkce ledvin n=268, oproti 41 % s lehkou poruchou funkce ledvin, n=257, resp. 54 % se středně těžkou poruchou funkce, n=59) (viz bod 5.2). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin vykazují zvýšení incidence snížení dávky (44 %) oproti 33 % u pacientů bez poruchy funkce ledvin a 32 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a zvýšení incidence časného přerušení léčby (21 % přerušení během prvních dvou cyklů) oproti 5 % u pacientů bez poruchy funkce ledvin a 8 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Symptomy

Akutní předávkování se projevuje nauzeou, zvracením, průjmem, mukozitidou, gastrointestinální iritací a krvácením a útlumem kostní dřeně.

Léčba

Léčebná opatření při předávkování mají zahrnovat obvyklé terapeutické a podpůrné postupy k úpravě stávajícího klinického stavu a předcházení dalších možných komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, ATC kód: L01BC06.

Kapecitabin je necytotoxický fluoropyrimidinkarbamát, který působí jako perorálně podávaný prekurzor cytotoxické látky 5-fluoruracilu (5-FU). Kapecitabin je aktivován cestou několika enzymatických kroků (viz bod 5.2). Enzym podílející se na konečné konverzi na 5-FU, thymidin fosforyláza (ThyPase), se nachází v nádorových tkáních, ale také v malém množství i ve tkáních nenádorových. V humánních modelech nádorových onemocnění s xenografty vykazoval kapecitabin v kombinaci s docetaxelem synergický účinek, který se může vztahovat k „up regulaci“ thymidin fosforylázy způsobené docetaxelem.

Je prokázáno, že metabolismus 5-FU v anabolické cestě blokuje metylaci deoxyuridinové kyseliny na kyselinu thymidinovou a interferuje tak se syntézou deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Inkorporace 5-FU vede taktéž k inhibici RNA a proteinové syntézy. Vzhledem k tomu, že DNA a RNA jsou nezbytné pro buněčné dělení a růst, účinek 5-FU způsobující deficit thymidinu vyvolává nevyvážený

růst a úmrtí buněk. Vliv na deprivaci DNA a RNA je výraznější u těch buněk, které rychleji proliferují a které rychleji metabolizují 5-FU.

Karcinom tlustého střeva a kolorektální karcinom

Monoterapie kapecitabinem při adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva

Údaje z jedné multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III u pacientů s karcinomem tlustého střeva III. stadia (stadium C podle Dukese) opravňují použití kapecitabinu v adjuvantní léčbě u pacientů s karcinomem tlustého střeva (studie XACT; M66001). V této studii bylo 1987 pacientů randomizováno do skupiny léčené kapecitabinem (1250 mg/m²/dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou týdenní přestávkou; podáváno ve 3týdenních cyklech po dobu 24 týdnů) nebo do skupiny léčené 5-FU a leukovorinem (režim Mayo Clinic: 20 mg/m² leukovorinu intravenózně s následným intravenózním bolusem 5-FU v dávce 425 mg/m² 1. až 5. den léčby, každých 28 dní po dobu 24 týdnů). Kapecitabin byl přinejmenším rovnocenný intravenóznímu 5-FU/LV, pokud jde o délku přežití bez známek onemocnění u populace, léčené podle protokolu (poměr rizik 0,92; 95% interval spolehlivosti 0,80-1,06). V populaci všech randomizovaných pacientů vykázaly testy rozdílů mezi kapecitabinem a 5-FU/LV, pokud jde o délku přežití bez známek onemocnění a o délku celkového přežití, poměr rizik 0,88 (95% interval spolehlivosti 0,77 – 1,01; p = 0,068), respektive 0,86 (95% interval spolehlivosti 0,74 – 1,01; p = 0,060). Medián doby sledování pacientů byl v době analýzy 6,9 roku.

V předem plánované multivariační Cox analýze byla prokázána superiorita kapecitabinu ve srovnání s bolusovým 5-FU/LV. V plánu statistické analýzy byly předem definovány následující faktory zahrnuté do modelu: věk, doba od operace do randomizace, pohlaví, vstupní hladina CEA, vstupní stav lymfatických uzlin a stát. V celé randomizované populaci byl kapecitabin superiorní ve srovnání s 5-FU/LV při hodnocení přežití bez nemoci (poměr rizik 0,849; 95% interval spolehlivosti 0,739 - 0,976; p = 0,0212), stejně jako při hodnocení celkového přežití (poměr rizik 0,828; 95% interval spolehlivosti 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kombinovaná léčba v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva

Data z multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III u nemocných s karcinomem tlustého střeva stadia III (Dukes C) podporují použití kapecitabinu v kombinaci s oxaliplatinou (XELOX) k adjuvantní léčbě nemocných s karcinomem tlustého střeva (studie NO16968). V této studii bylo 944 nemocných randomizováno k 24 týdnům trvající léčbě kapecitabinem v třítydenních cyklech (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou týdenní přestávkou) v kombinaci s oxaliplatinou (130 mg/m² v intravenózní infuzi podávané po dobu 2 hodin v den 1 každé 3 týdny); 942 nemocných bylo randomizováno k léčbě 5-FU bolus + leukovorin. Při primárním hodnocení doby přežití bez nemoci v celé populaci nemocných („ITT“) byl režim XELOX významně superiorní vůči kombinaci 5-FU/leukovorin (poměr rizik 0,80, 95% interval spolehlivosti [0,69-0,93]; p=0,0045). Četnost tříletého přežití bez nemoci byla 71 % při léčbě režimem XELOX versus 67 % při léčbě 5-FU/leukovorin. Výsledky hodnocení sekundárního cílového parametru, přežití bez relapsu, tyto výsledky podporují při poměru rizik 0,78 (95% interval spolehlivosti [0,67-0,92]; p=0,0024) pro XELOX versus 5-FU/leukovorin. Při léčbě režimem XELOX byl pozorován trend lepšího celkového přežití s poměrem rizik 0,87 (95% interval spolehlivosti [0,72-1,05]; p=0,1486), což znamená 13% redukci rizika úmrtí. Četnost pětiletého celkového přežití byla 78 % pro XELOX versus 74 % pro 5-FU/leukovorin. Data o účinnosti byla získána při střední době sledování 59 měsíců pro celkové přežití a 57 měsíců pro přežití bez nemoci. Četnost ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla vyšší v rameni XELOX v kombinované terapii (21 %) ve srovnání s ramenem s 5-FU/LV v monoterapii (9 %) při hodnocení všech zařazených nemocných („ITT“).

Monoterapie kapecitabinem při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

Údaje ze dvou multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických studií fáze III s identickým designem (SO14695; SO14796) opravňují použití kapecitabinu jako léku první linie k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu. V těchto studiích bylo 603 pacientů randomizováno k léčbě kapecitabinem (1250 mg/m²/dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou týdenní přestávkou; podáváno ve 3týdenních cyklech). Celkem 604 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU a leukovorinem (režim Mayo: 20 mg/m² leukovorinu intravenózně s následným intravenózním bolusem 5-FU v dávce 425 mg/m² 1. až 5. den léčby, každých 28 dní). Celkový výskyt objektivní

odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byl 25,7 % (kapecitabin) oproti 16,7 % (režim Mayo); $p < 0,0002$. Medián doby do progresu onemocnění byl 140 dní (kapecitabin) oproti 144 dnům (režim Mayo). Medián doby přežití byl 392 dní (kapecitabin) oproti 391 dnům (režim Mayo). V současné době nejsou k dispozici komparativní data srovnávající monoterapii kapecitabinem při kolorektálním karcinomu s kombinovanými režimy v první linii.

Kombinovaná léčba v první linii u metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku

Data z multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III (NO16966) podporují použití kapecitabinu v kombinaci s oxaliplatinou nebo v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem v první linii léčby metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku. Studie měla dvě části: iniciační část se dvěma rameny, ve které bylo randomizováno 643 nemocných do dvou různých léčebných skupin zahrnujících léčbu režimy XELOX nebo FOLFOX-4. V následující části s 2x2 faktoriálním uspořádáním bylo randomizováno 1401 nemocných do 4 různých skupin zahrnujících léčbu XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab a FOLFOX-4 plus bevacizumab. Léčebné režimy jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Léčebné režimy ve studii NO16966 (metastazující karcinom tlustého střeva a konečníku)

	Lék	Úvodní dávka	Režim
FOLFOX-4 nebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m ² intravenózně 2 hod.	Oxaliplatina den 1, každé 2 týdny Leukovorin den 1 a 2, každé 2 týdny 5-fluoruracil intravenózní bolus/infuze, vždy v den 1 a 2, každé 2 týdny
	Leukovorin 5-fluoruracil	200 mg/m ² intravenózně 2 hod. 400 mg/m ² intravenózní bolus, následně 600 mg/m ² intravenózně 22 hod.	
	Placebo nebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózně 30-90 min.	Den 1, před FOLFOX-4, každé 2 týdny
XELOX nebo XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m ² intravenózně 2 hod.	Oxaliplatina den 1, každé 3 týdny Kapecitabin perorálně dvakrát denně po dobu 2 týdnů (následně 1 týden bez léčby)
	Kapecitabin	1000 mg/m ² perorálně dvakrát denně	
	Placebo nebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózně 30-90 min.	Den 1, před XELOX, každé 3 týdny
5-fluoruracil: intravenózní bolus bezprostředně po leukovorinu			

Při porovnání režimů s kombinací XELOX proti režimům s kombinací FOLFOX-4 byla u populace nemocných splňujících kritéria zařazení prokázána non-inferiorita režimu XELOX ve smyslu doby přežití bez známek progresu (viz tabulka 7). Výsledky naznačují, že z hlediska celkové doby přežití jsou režimy XELOX i FOLFOX rovnocenné (viz tabulka 7). Porovnání režimu XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab bylo předem specifikovanou explorativní analýzou. Při tomto porovnání léčebných podskupin byl režim XELOX plus bevacizumab podobný ve srovnání s režimem FOLFOX-4 + bevacizumab z hlediska doby přežití bez progresu (poměr rizik 1,01; 97,5 % interval spolehlivosti 0,84 - 1,22). Medián doby sledování po léčbě v době primární analýzy všech zařazených nemocných (populace „intent-to-treat“) byl 1,5 roku.; v tabulce 7 jsou rovněž zahrnuta data z analýzy po dalším roce sledování.

Analýza doby přežití na léčbě však nepotvrdila celkové výsledky analýzy doby přežití do progresu a celkové doby přežití: poměr rizik XELOX versus FOLFOX-4 byl 1,24 s 97,5% intervalem spolehlivosti 1,07 - 1,44. I když analýzy citlivosti ukazují, že rozdíly ve schématu režimů a časování hodnocení nádoru mají vliv na analýzu doby přežití bez progresu na léčbě, úplné vysvětlení těchto výsledků nebylo nalezeno.

Tabulka 7 Klíčové výsledky účinnosti v analýze noninferiority ve studii NO16966

PRIMÁRNÍ ANALÝZA	
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV	FOLFOX- 4/FOLFOX-

(EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		4+P/ FOLFOX- 4+BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1017)	
Populace	Střední doba do příhody (dny)		Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)
Parametr: Přežití bez progresu			
EPP	241		1,05 (0,94;
ITT	244	259	1,18)
		259	1,04 (0,93;
			1,16)
Parametr: Celkové přežití			
EPP	577	549	0,97 (0,84;
ITT	581	553	1,14)
			0,96 (0,83;
			1,12)
DALŠÍ 1 ROK SLEDOVÁNÍ			
Populace	Střední doba do příhody (dny)		Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)
Parametr: Přežití bez progresu			
EPP	242		1,02 (0,92;
ITT	244	259	1,14)
		259	1,01 (0,91;
			1,12)
Parametr: Celkové přežití			
EPP	600	594	1,00 (0,88;
ITT	602	596	1,13)
			0,99 (0,88;
			1,12)

*EPP=nemocní splňující vstupní kritéria (eligible patient population); **ITT=populace s léčebným záměrem (intent-to-treat population)

V randomizované, kontrolované studii fáze III (CAIRO) byl studován účinek použití kapecitabinu v úvodní dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem v první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva a konečníku. 820 pacientů bylo randomizováno buď k léčbě sekvenční (n=410), nebo k léčbě kombinované (n=410). Sekvenční léčba sestávala z první linie léčby kapecitabinem (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů), druhé linie léčby irinotekanem (350 mg/m² v den 1) a třetí linie léčby kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Kombinovaná léčba sestávala z první linie léčby kapecitabinem (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m² v den 1) a druhé linie léčby kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Všechny léčebné cykly byly podávány v intervalu 3 týdnů. V první linii léčby byla v populaci intent-to-treat střední doba přežití bez progresu při monoterapii kapecitabinem 5,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 5,1- 6,2 měsíce) a 7,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 7,0 - 8,3 měsíce; p=0,0002) pro XELIRI. Nicméně to bylo spojeno se zvýšeným výskytem gastrointestinální toxicity a neutropenie v průběhu první linie léčby s XELIRI (26 % s XELIRI a 11 % v první linii s kapecitabinem).

U pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva a konečníku bylo provedeno porovnání

XELIRI s 5-fluoruracil + irinotekan (FOLFIRI) ve třech randomizovaných studiích. Režimy XELIRI zahrnovaly kapecitabin 1000 mg/m² dvakrát denně ve dnech 1 až 14 v 3týdenním cyklu v kombinaci s irinotekanem 250 mg/m² v den 1. V největší studii (BICC-C) byli pacienti randomizováni buď k otevřené léčbě FOLFIRI (n=144), bolusem 5-fluoruracilu (mIFL) (n=145) nebo XELIRI (n=141) a byli dále randomizováni buď k dvojité zaslepené léčbě celecoxibem nebo placebem. Medián PFS byl 7,6 měsíce u FOLFIRI, 5,9 měsíce u mIFL (p=0,004 ve srovnání s FOLFIRI) a 5,8 měsíce u XELIRI (p=0,015). Medián OS byl 23,1 měsíce u FOLFIRI, 17,6 měsíce u mIFL (p=0,09) a 18,9 měsíce u XELIRI (p=0,27). U pacientů léčených XELIRI byla zaznamenána nadměrná gastrointestinální toxicita v porovnání s FOLFIRI (průměr 48 % u XELIRI a 14 % u FOLFIRI).

Ve studii EORTC byli pacienti randomizováni buď k otevřené léčbě FOLFIRI (n=41), nebo XELIRI (n=44) s dodatečnou randomizací buď k dvojité zaslepené léčbě celecoxibem, nebo placebem. Medián PFS a doba celkového přežití (OS) byly kratší u XELIRI ve srovnání s FOLFIRI (PFS 5,9 vs. 9,6 měsíce a OS 14,8 vs. 19,9 měsíce), kromě toho byla hlášena zvýšená míra výskytu průjmu u pacientů s XELIRI režimy (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

Ve studii publikované Skofem a kol. byli pacienti randomizováni k léčbě FOLFIRI nebo XELIRI. Celkový výskyt odpovědi byl 49 % v rameni XELIRI a 48 % v rameni FOLFIRI (p=0,76). Na konci léčby bylo bez průkazu onemocnění 37 % pacientů z ramene XELIRI a 26 % pacientů z ramene FOLFIRI (p=0,56). Toxicita byla podobná mezi jednotlivými režimy léčby s výjimkou výskytu neutropenie, která byla hlášena častěji u pacientů léčených FOLFIRI.

Montagnani a kol. použili výsledky z výše uvedených tří studií, aby provedli souhrnnou analýzu randomizovaných studií porovnávajících léčebné režimy FOLFIRI a XELIRI v léčbě metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku. S FOLFIRI bylo spojováno výrazné snížení rizika progresse onemocnění (HR, 0,76; 95% CI, 0,62-0,95; p <0,01), tento výsledek byl dosažen částečně díky nízké toleranci použitých režimů XELIRI.

Údaje z randomizované klinické studie (Souglakos a kol., 2012) porovnávající FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab neprokázaly výrazný rozdíl v PFS ani OS mezi jednotlivými režimy léčby. Pacienti byli randomizováni buď k léčbě FOLFIRI plus bevacizumab (rameno-A, n=167), nebo XELIRI plus bevacizumab (rameno-B, n=166). V rameni B byl v režimu XELIRI použit kapecitabin 1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů + irinotekan 250 mg/m² v den 1. Medián PFS (progression-free survival) byl 10,0 měsíců u FOLFIRI-Bev a 8,9 měsíce u XELIRI-Bev (p=0,64), celkové přežití 25,7 měsíce u FOLFIRI-Bev a 27,5 měsíce u XELIRI-Bev (p=0,55) a výskyt odpovědi 45,5 % v FOLFIRI-Bev a 39,8 % u XELIRI-Bev (p=0,32). U pacientů léčených XELIRI + bevacizumab byl hlášen výrazně vyšší výskyt průjmu, febrilní neutropenie a kožních reakcí ruka-noha než u pacientů léčených FOLFIRI + bevacizumab s výrazným nárůstem zpoždění léčby, redukcí dávek a přerušení léčby.

Data multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze II (AIO KRK 0604) podporují užití kapecitabinu v úvodní dávce 800 mg/m² po dobu dvou týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem tlustého střeva a konečníku. 120 pacientů bylo randomizováno k modifikované léčbě XELIRI s kapecitabinem (800 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů s následnou 7denní přestávkou), s irinotekanem (200 mg/m² v 30minutové infuzi v den 1 každé 3 týdny) a bevacizumabem (7,5 mg/kg v 30 až 90minutové infuzi v den 1 každé 3 týdny); 127 pacientů bylo randomizováno k léčbě kapecitabinem (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou 7denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m² ve dvouhodinové infuzi v den 1 každé 3 týdny) a bevacizumabem (7,5 mg/kg v 30 až 90minutové infuzi v den 1 každé 3 týdny). Následná střední doba dalšího sledování pacientů této studie byla 26,2 měsíců, odpovědi na léčbu jsou zaznamenány v tabulce níže.

Tabulka 8 Klíčové výsledky účinnosti studie AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab (ITT:</i>	<i>Modifikovaná léčba XELIRI+ bevacizumab</i>	<i>Poměr rizik 95% interval spolehlivosti</i>
--	--	--	--

	<i>N=127</i>	<i>(ITT: N=120)</i>	<i>p-hodnota</i>
Přežití bez progresu po 6 měsících			
ITT	76 %	84 %	
95% interval spolehlivosti	69 – 84 %	77 – 90 %	-
Medián přežití bez progresu			
ITT	10,4 měsíce	12,1 měsíce	0,93
95% interval spolehlivosti	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 p=0,30
Medián celkového přežití			
ITT	24,4 měsíce	25,5 měsíce	0,90
95% interval spolehlivosti	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 p=0,45

Kombinovaná léčba ve druhé linii u metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku

Data z multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III (NO16967) podporují použití kapecitabinu v kombinaci s oxaliplatinou ve druhé linii léčby metastazujícího karcinomu tlustého střeva a konečníku. V této studii bylo 627 nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v první linii léčeni irinotekanem v kombinaci s fluoropyrimidinovým režimem, randomizováno k léčbě režimem XELOX nebo FOLFOX-4. Dávkovací schéma režimů XELOX a FOLFOX-4 (bez přidání placebo nebo bevacizumabu) je uvedeno v tabulce 6. Bylo prokázáno, že v populaci intent-to-treat ani v populaci per protokol není režim XELOX horší než režim FOLFOX-4 při hodnocení doby přežití bez progresu (viz tabulka 9). Výsledky ukazují, že při hodnocení celkového přežití je režim XELOX rovnocenný režimu FOLFOX-4 (viz tabulka 9). Medián doby sledování v populaci intent-to-treat v době primární analýzy činil 2,1 roku; v tabulce 9 jsou uvedena rovněž data z analýz po dalších 6 měsících sledování.

Tabulka 9 Klíčové výsledky účinnosti v analýze noninferiority ve studii NO16967

PRIMÁRNÍ ANALÝZA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populace	Střední doba do příhody (dny)		Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Parametr: Přežití bez progresu			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Celkové přežití			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DALŠÍCH 6 MĚSÍCŮ SLEDOVÁNÍ			
Populace	Střední doba do příhody (dny)		Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)
Parametr: Přežití bez progresu			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Celkové přežití			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=nemocní léčení dle protokolu (per-protocol population); **ITT=populace s léčebným záměrem (intent-to-treat population)

Pokročilý karcinom žaludku

Údaje z multicentrické randomizované kontrolované klinické studie fáze III (ML17032) u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku podporují použití kapecitabinu jako léčby první linie u pokročilého karcinomu žaludku. V této klinické studii bylo 160 pacientů randomizováno do skupiny léčené kapecitabinem (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následující 7denní přestávkou) a cisplatinou (80 mg/m² ve formě dvouhodinové infuze každé 3 týdny). Celkem 156 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené 5-FU (800 mg/m² denně, kontinuální infuze ve dnech 1 až 5 každé 3 týdny) a cisplatinou (80 mg/m² ve formě infuze trvající 2 hodiny podané v den 1 každé 3 týdny). Z hlediska doby přežití bez známek progresu byla v analýze per protokol prokázána non-inferiorita léčby kapecitabinem v kombinaci s cisplatinou proti léčbě 5-FU v kombinaci s cisplatinou (poměr rizik 0,81; 95% interval spolehlivosti 0,63 - 1,04). Střední doba přežití bez progresu činila 5,6 měsíce (kapecitabin + cisplatina) versus 5,0 měsíce (5-FU + cisplatina). Poměr rizik týkající se doby přežití (doba celkového přežití) byl podobný výsledkům doby přežití bez známek progresu onemocnění (poměr rizik 0,85; 95% interval spolehlivosti 0,64 - 1,13). Střední doba přežití činila 10,5 měsíce (kapecitabin + cisplatina) versus 9,3 měsíce (5-FU + cisplatina).

Údaje získané v randomizované multicentrické klinické studii fáze III, která byla prováděna za účelem srovnání kapecitabinu oproti 5-FU a oxaliplatině oproti cisplatině u pacientů s pokročilým karcinomem žaludku, podporují používání kapecitabinu jako léčby první linie u pokročilého karcinomu žaludku (REAL-2). V tomto klinickém hodnocení bylo ve 2x2 faktoriálním uspořádání randomizováno 1002 pacientů do jedné ze 4 z níže uvedených léčebných skupin:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), cisplatina (60 mg/m² ve formě infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé 3 týdny) a 5-FU (200 mg/m² denně ve formě kontinuální infuze využívající centrální žilní přístup).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), cisplatina (60 mg/m² ve formě infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé 3 týdny) a kapecitabin (625 mg/m² dvakrát denně kontinuálně).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), oxaliplatina (130 mg/m² formou infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé tři týdny) a 5-FU (200 mg/m² denně ve formě kontinuální infuze využívající centrální žilní přístup).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), oxaliplatina (130 mg/m² formou infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé tři týdny) a kapecitabin (625 mg/m² dvakrát denně kontinuálně).

Primární analýzy účinnosti v populaci per protokol prokázaly non-inferioritu celkového přežití v léčebných režimech s kapecitabinem při srovnání s režimy založenými na 5-FU (poměr rizik 0,86; 95% interval spolehlivosti: 0,8 - 0,99) stejně jako při srovnání režimů s oxaliplatinou a režimů s cisplatinou (poměr rizik 0,92; 95% interval spolehlivosti: 0,80 - 1,1). Střední doba celkového přežití činila 10,9 měsíce pro režimy s kapecitabinem a 9,6 měsíce pro režimy s 5-FU. Střední doba celkového přežití činila 10,0 měsíce pro režimy s cisplatinou a 10,4 měsíce pro režimy s oxaliplatinou.

Kapecitabin byl také používán v kombinaci s oxaliplatinou v léčbě pokročilého karcinomu žaludku. Studie monoterapie kapecitabinem naznačují, že u pokročilého karcinomu žaludku je kapecitabin účinný.

Karcinom tlustého střeva a konečníku a karcinom žaludku: metaanalýza

Metaanalýza šesti klinických studií (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podporuje nahrazení 5-FU kapecitabinem v monoterapii i kombinované léčbě gastrointestinálních nádorů. Společná analýza zahrnuje 3097 nemocných léčených režimem s kapecitabinem a 3074 nemocných léčených režimem s 5-FU. Střední doba celkového přežití činila 703 dní (95% interval spolehlivosti 671; 745) u nemocných léčených režimem s kapecitabinem a 683 dní (95% interval spolehlivosti 646; 715) u nemocných léčených režimem s 5-FU. Poměr rizik pro celkové přežití měl hodnotu 0,94 (95% interval spolehlivosti 0,89; 1,0, p = 0,0489), což ukazuje, že režimy s kapecitabinem jsou noninferiorní režimům s 5-FU.

Karcinom prsu

Kombinovaná terapie s kapecitabinem a docetaxelem v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu

Údaje z jedné multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III podporují užití kapecitabinu v kombinaci s docetaxelem v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu po selhání cytotoxické chemoterapie, zahrnující antracyklin. V této studii bylo k léčbě kapecitabinem randomizováno 255 pacientů (1250 mg/m^2 2x denně po dobu dvou týdnů s následující týdenní přestávkou a docetaxel 75 mg/m^2 ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Celkem 256 pacientů bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m^2 ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Doba přežití byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou kapecitabinem + docetaxelem ($p=0,0126$). Medián doby přežití byl 442 dní (kapecitabin + docetaxel) oproti 352 dnům (samotný docetaxel). Celkový výskyt objektivní odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byl 41,6 % (kapecitabin + docetaxel) oproti 29,7 % (samotný docetaxel); $p=0,0058$. Doba do progresu onemocnění byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou kapecitabinem a docetaxelem ($p<0,0001$). Medián doby do progresu onemocnění byl 186 dní (kapecitabin + docetaxel) oproti 128 dnům (samotný docetaxel).

Monoterapie kapecitabinem u pacientů po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo u pacientů, u kterých není léčba antracykliny indikována

Údaje ze dvou multicentrických klinických studií II. fáze podporují použití kapecitabinu v monoterapii k léčbě pacientů po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována. V těchto studiích bylo celkem 236 pacientů léčených kapecitabinem (1250 mg/m^2 2 x denně po dobu 2 týdnů s následující týdenní přestávkou). Celkový výskyt objektivní odpovědi (dle posouzení zkoušejícího) byl 20 % (první studie) a 25 % (druhá studie). Medián doby do progresu onemocnění byl 93 a 98 dní. Medián doby přežití byl 384 a 373 dní.

Všechny indikace

Metaanalýza 14 klinických hodnocení s daty od více než 4700 pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii nebo kapecitabinem v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom žaludku a prsu) ukázala, že pacienti léčení kapecitabinem, u nichž se vyvinul syndrom ruka-noha, měli delší celkové přežití ve srovnání s pacienty, u kterých ke vzniku syndromu ruka-noha nedošlo: medián celkového přežití 1100 dnů (95% interval spolehlivosti 1007; 1200) vs. 691 dnů (95% interval spolehlivosti 638; 754) s poměrem rizik 0,61 (95% interval spolehlivosti 0,56; 0,66).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím kapecitabin u všech podskupin pediatrické populace u adenokarcinomu tlustého střeva a konečníku, adenokarcinomu žaludku a karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kapecitabinu byla hodnocena v rozmezí dávek $502\text{--}3514 \text{ mg/m}^2/\text{den}$. Parametry kapecitabinu, 5'-deoxy-5-fluorocytidinu (5'-DFCR) a 5'-deoxy-5-fluorouridinu (5'-DFUR) měřené 1. a 14. den byly obdobné. AUC 5-FU byla o 30–35 % vyšší 14. den. Vzhledem k nelineární farmakokinetice účinného metabolitu vede redukce dávek kapecitabinu ke snížení systémové expozice 5-FU více než proporcionálně vzhledem k dávce.

Absorpce

Po perorálním podání je kapecitabin rychle a rozsáhle absorbován s následnou výraznou konverzí na metabolity 5'-DFCR a 5'-DFUR. Podávání zároveň s jídlem snižuje rychlost absorpce kapecitabinu, což však vede pouze k malému ovlivnění AUC 5'-DFUR a AUC následného metabolitu 5-FU.

Čtrnáctý den při podávání dávek 1250 mg/m² po jídle byly vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max} v µg/ml) pro kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 a 5,46. Čas k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (T_{max} v hodinách) byl 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 a 3,34. AUC_{0-∞} v µg/h/ml byla 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 a 36,3.

Distribuce

Ve studiích *in vitro* s lidskou plazmou bylo prokázáno, že se kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR a 5-FU váží z 54 %, 10 %, 62 % a 10 % na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin.

Biotransformace

Kapecitabin je nejdříve metabolizován hepatální karboxylesterázou na 5'-DFCR, který je dále přeměňován na 5-DFUR cytidindeaminázou lokalizovanou zejména v játrech a nádorových tkáních. K další katalytické aktivaci 5'-DFUR dochází pomocí thymidinfosforylázy (ThyPase). Enzymy podílející se na katalytické aktivaci se nacházejí v nádorových tkáních, ale v menší míře též ve tkáních nenádorových. Postupná enzymatická biotransformace kapecitabinu na 5-FU vede k vyšším koncentracím v nádorových tkáních. Zdá se, že u kolorektálního karcinomu je tvorba 5-FU nejvíce lokalizována do buněk nádorového stromatu. Po perorálním podání kapecitabinu pacientům s kolorektálním karcinomem byl poměr koncentrace 5-FU v kolorektálním karcinomu ke koncentraci 5-FU v přilehlých tkáních 3,2 (rozmezí 0,9 - 8,0). Poměr koncentrace 5-FU v nádoru ke koncentraci v plazmě byl 21,4 (rozmezí 3,9 - 59,9, n=8), zatímco poměr koncentrace 5-FU ve zdravých tkáních ke koncentraci v plazmě byl 8,9 (rozmezí 3 - 25,8, n=8). Měřením aktivity thymidinfosforylázy bylo zjištěno, že je tato aktivita 4x vyšší v primárním kolorektálním nádoru než v přilehlých nenádorových tkáních. Na základě imunohistochemických studií se zdá být thymidinfosforyláza z největší části lokalizována v nádorových buňkách.

5-FU je dále katabolizován enzymem dihydropyrimidindehydrogenázou (DPD) na mnohem méně toxický dihydro-5-fluoruracil (FUH₂). Dihydropyrimidináza štěpí pyrimidinový kruh za vzniku 5-fluoro-ureidopropionové kyseliny (FUPA). Nakonec β-ureido-propionáza rozkládá FUPA na α-fluorobeta-alanin (FBAL), který je vylučován močí. Aktivita dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) je omezujícím faktorem. Deficit DPD může vést ke zvýšené toxicitě kapecitabinu (viz body 4.3 a 4.4).

Eliminace

Eliminační poločas (t_{1/2} v hodinách) kapecitabinu, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL byl 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 resp. 3,23. Kapecitabin a jeho metabolity jsou vylučovány v převládající míře močí; 95,5 % podané dávky kapecitabinu je nalezeno v moči. Vylučování stolicí je minimální (2,6 %). Hlavním metabolitem vyloučeným do moči je FBAL, který představuje 57 % podané dávky. Asi 3 % podané dávky se vyloučí močí v nezměněné formě.

Kombinovaná léčba

Studie fáze I hodnotící vliv kapecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu nebo paklitaxelu a naopak neprokázaly žádný účinek kapecitabinu na farmakokinetiku docetaxelu ani paklitaxelu (C_{max} a AUC) a taktéž žádný účinek docetaxelu nebo paklitaxelu na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

U 505 pacientů s kolorektálním karcinomem po léčbě kapecitabinem v dávce 1250 mg/m² 2x denně byla provedena populační farmakokinetická analýza. Pohlaví, přítomnost nebo absence jaterních metastáz před léčbou, stav výkonnosti dle Karnofského, celkový bilirubin, sérový albumin, AST ani ALT neměly statisticky významný vliv na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU a FBAL.

Porucha funkce jater v důsledku metastáz v játrech

Podle farmakokinetických studií u pacientů s karcinomem a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater v důsledku jaterních metastáz může biologická dostupnost kapecitabinu a expozice 5-FU vzrůstat ve srovnání s pacienty bez poruchy funkce jater. Nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Renální poškození

Ve farmakokinetických studiích u pacientů s karcinomem a s lehkou až středně těžkou poruchou

funkce ledvin nebyl prokázán vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku intaktní látky a 5-FU. Bylo zjištěno, že clearance kreatininu ovlivňuje systémovou expozici 5'-DFUR (35% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50 %) a FBAL (114% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50 %). FBAL je metabolit bez antiproliferativní aktivity.

Starší osoby

Z populační farmakokinetické analýzy zahrnující pacienty různého věku (27 – 86 let) včetně 234 (46 %) pacientů ve věku 65 let a starších vyplynulo, že věk nemá žádný vliv na farmakokinetiku 5'-DFUR a 5-FU. AUC pro FBAL se zvyšuje s věkem (při 20% zvýšení věku pacienta dochází k 15% zvýšení AUC pro FBAL). K tomuto zvýšení dochází pravděpodobně v důsledku změn renální funkce.

Etnické faktory

Hodnoty $C_{\max}$ a AUC kapecitabinu byly následně po perorálním podání v dávce 825 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů o 36 % respektive 24 % nižší u japonských pacientů (n=18) ve srovnání s hodnotami u pacientů bílé rasy (n=22). Japonští pacienti měli také o 25 % nižší hodnoty $C_{\max}$ a o 34 % nižší hodnoty AUC FBAL než pacienti bílé rasy. Klinický význam těchto rozdílů je neznámý. K žádným významným odchylkám nedošlo v expozici vůči ostatním metabolitům (5'-DFCR, 5'-DFUR a 5-FU).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek vedlo perorální denní podávání kapecitabinu makaku jávskému a myším k toxickým účinkům na gastrointestinální, lymfatický a hemopoetický systém, což je pro fluoropyrimidiny typické. Tyto toxické účinky byly reverzibilní. Dále byly po podání kapecitabinu pozorovány toxické účinky na kůži charakterizované degenerativními/regresivními změnami. Kapecitabin neměl toxické účinky na játra a CNS. Kardiovaskulární toxicita (např. prodloužení intervalu PR a QT) byla zaznamenána u makaka jávského po intravenózním podání (100 mg/kg), nikoli však po opakovaných perorálních dávkách (1379 mg/m²/den).

Dvouletá studie kancerogenity u myši neprokázala žádné kancerogenní účinky kapecitabinu.

Ve standardních studiích fertility bylo pozorováno poškození fertility u myších samic dostávajících kapecitabin; toto ovlivnění fertility však bylo po určitém období bez podávání látky reverzibilní. Dále byly v průběhu 13týdenní studie pozorovány atrofické a degenerativní změny reprodukčních orgánů u myších samců; také tyto změny byly po období bez podávání látky reverzibilní (viz bod 4.6).

Ve studiích embryotoxicity a teratogenity u myši bylo pozorováno zvýšení fetální resorpce a teratogenity závislé na velikosti dávky. U opic byly při vysokých dávkách pozorovány aborty a embryoletalita, ale nebyla zaznamenána teratogenita.

Kapecitabin neměl mutagenní účinky ve studiích *in vitro* na bakteriích (Amesův test) ani na savčích buňkách (test V79/HPRT genové mutace na buňkách čínského křečka). Kapecitabin však měl, podobně jako další nukleosidové analogy (např. 5-FU), klastogenní účinky na lidské lymfocyty (*in vitro*) a byl zaznamenán pozitivní trend v mikronukleovém testu s myší kostní dření (*in vivo*).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktóza

Mikrokrystalická celulóza (E460)

Sodná sůl kroskarmelózy

Hypromelóza 2910/5 (E-5)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

- *Ecansya 150 mg potahované tablety*

Hypromelóza 2910/6 (6cps)

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

- *Ecansya 300 mg potahované tablety*

Hypromelóza 2910/6 (6cps)

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

- *Ecansya 500 mg potahované tablety*

Hypromelóza 2910/6 (6cps)

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Al/Al blistry

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/PVdC/Al blistry

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al nebo PVC/PVdC/Al blistr obsahuje 10 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 30, 60 nebo 120 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Mají být dodrženy postupy pro bezpečné zacházení s cytotoxickými léčivy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ecansya 150 mg potahované tablety

- *Al/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/001
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/002
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/004
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/005
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg potahované tablety

- *Al/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/007
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/008
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/010
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/011
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg potahované tablety

- *Al/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/013
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/014
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/Al blistry*

30 potahovaných tablet: EU/1/12/763/016
60 potahovaných tablet: EU/1/12/763/017
120 potahovaných tablet: EU/1/12/763/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. dubna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 9. prosince 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ecansya 150 mg potahované tablety
capecitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Pro PVC/PVdC/Al blistry

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Al/Al blistry

EU/1/12/763/001 30 potahovaných tablet

EU/1/12/763/002 60 potahovaných tablet

EU/1/12/763/003 120 potahovaných tablet

PVC/PVdC/Al blistry

EU/1/12/763/004 30 potahovaných tablet

EU/1/12/763/005 60 potahovaných tablet

EU/1/12/763/006 120 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ecansya 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ecansya 150 mg potahované tablety

vícejazyčný blistr:

Ecansya 150 mg tablety

capecitabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ecansya 300 mg potahované tablety
capecitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Pro PVC/PVdC/Al blistry

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Al/Al blistry

EU/1/12/763/007 30 potahovaných tablet

EU/1/12/763/008 60 potahovaných tablet

EU/1/12/763/009 120 potahovaných tablet

PVC/PVdC/Al blistry

EU/1/12/763/010 30 potahovaných tablet

EU/1/12/763/011 60 potahovaných tablet

EU/1/12/763/012 120 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ecansya 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ecansya 300 mg potahované tablety

vícejazyčný blistr:

Ecansya 300 mg tablety

capecitabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ecansya 500 mg potahované tablety
capecitabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje laktózu.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Pro PVC/PVdC/Al blistry
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Al/Al blistry

EU/1/12/763/013 30 potahovaných tablet
EU/1/12/763/014 60 potahovaných tablet
EU/1/12/763/015 120 potahovaných tablet

PVC/PVdC/Al blistry

EU/1/12/763/016 30 potahovaných tablet
EU/1/12/763/017 60 potahovaných tablet
EU/1/12/763/018 120 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ecansya 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ecansya 500 mg potahované tablety

vícejazyčný blistr:

Ecansya 500 mg tablety

capecitabinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ecansya 150 mg potahované tablety

Ecansya 300 mg potahované tablety

Ecansya 500 mg potahované tablety

capecitabinum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ecansya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ecansya užívat
3. Jak se přípravek Ecansya užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ecansya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ecansya a k čemu se používá

Přípravek Ecansya patří do skupiny léčiv nazývaných „cytostatické léky“, které zabráňují růstu nádorových buněk. Přípravek Ecansya obsahuje kapecitabin, který sám o sobě není cytostatickým lékem. Kapecitabin se přeměňuje na vlastní účinný protinádorový lék až po vstřebání v těle (k této přeměně dochází ve větší míře v nádorové tkáni než ve tkáni zdravé).

Přípravek Ecansya se používá k léčbě nádorového onemocnění tlustého střeva, konečníku, žaludku nebo prsu. Dále se přípravek Ecansya používá k prevenci nového výskytu nádorového onemocnění tlustého střeva u pacientů, kterým byl nádor chirurgicky odstraněn.

Přípravek Ecansya může být užíván samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ecansya užívat

Neužívejte přípravek Ecansya

- jestliže jste alergický(á) na kapecitabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Informujte svého lékaře, pokud je Vám známo, že máte alergii nebo zvýšenou reakci na tento přípravek,
- jestliže jste v minulosti měl(a) závažné reakce na léčbu fluoropyrimidinem (skupina protinádorových léků, jako je fluoruracil),
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže máte kriticky nízký počet bílých krvinek nebo krevních destiček v krvi (leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie),
- jestliže máte závažné onemocnění jater nebo ledvin,
- jestliže víte, že nemáte žádnou aktivitu enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (úplný deficit DPD),
- jestliže užíváte nebo jste v posledních 4 týdnech užíval(a) brivudin k léčbě pásového oparu (herpes zoster, plané neštovice).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ecansya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže víte, že máte částečný deficit aktivity enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
- jestliže se u někoho z Vaší rodiny vyskytuje částečný nebo úplný deficit enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) srdeční potíže (např. nepravidelný tlukot srdce nebo bolest vystřelující z hrudníku do čelisti a zad objevující se při fyzické námaze a v důsledku obtíží s krevním zásobením srdce)
- jestliže máte onemocnění mozku (např. při rozšíření nádoru do mozku) nebo poškození nervů (neuropatie)
- jestliže máte poruchu rovnováhy vápníku (zjištěnou při vyšetření krve)
- jestliže máte cukrovku
- jestliže nejste schopni (schopna) udržet jídlo nebo vodu v těle z důvodu silného pocitu na zvracení a zvracení
- jestliže máte průjem
- jestliže jste dehydratovaný(á) (máte nedostatek vody)
- jestliže máte nerovnováhu minerálů v krvi (elektrolytová nerovnováha zjištěná při testech)
- jestliže jste měl(a) v minulosti problémy s očima, bude možná třeba navíc sledování Vašich očí
- jestliže máte závažné kožní reakce.

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (zkratka DPD):

Deficit DPD je genetický stav, který obvykle není doprovázen zdravotními potížemi, pokud neužíváte určité léky. Pokud máte deficit DPD a užíváte přípravek Ecansya, jste vystaven(a) zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků (uvedených v bodě 4 Možné nežádoucí účinky). Před zahájením léčby se doporučuje provést vyšetření na deficit DPD. Při nulové aktivitě enzymu nesmíte přípravek Ecansya užívat. Při snížené aktivitě enzymu (částečný deficit) Vám lékař může předepsat nižší dávku. K výskytu závažných a život ohrožujících nežádoucích účinků ale může dojít i při negativním výsledku vyšetření na deficit DPD.

Děti a dospívající

Přípravek Ecansya není určen dětem a dospívajícím. Nedávejte přípravek Ecansya dětem a dospívajícím.

Další léčivé přípravky a přípravek Ecansya

Před zahájením léčby informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To je velice důležité, neboť současné užívání několika léciv může vést ke zvýšení nebo naopak ke snížení jejich účinku.

Nesmíte užívat brivudin (protivirový přípravek k léčbě pásového oparu nebo planých neštovic) ve stejnou dobu, kdy jste léčen(a) kapecitabinem (včetně přestávky v užívání tablet kapecitabinu).

Pokud jste užíval(a) brivudin, musíte po ukončení léčby brivudinem a před zahájením užívání kapecitabinu vyčkat alespoň 4 týdny. Viz také bod „Neužívejte přípravek Ecansya“.

Také je zejména třeba zvýšené opatrnosti, jestliže užíváte některé z následujících léců:

- léky k léčbě dny (alopurinol),
- léky snižující srážlivost krve (kumarin, warfarin),
- léky užívané k léčbě záchvatových onemocnění nebo třesu (fenytoin),
- interferon alfa,
- radioterapii (ozařování) a některé léky k léčbě nádorového onemocnění (kyselinu folinovou, oxaliplatinu, bevacizumab, cisplatinu, irinotekan),
- léky užívané k léčbě nedostatku kyseliny listové.

Přípravek Ecansya s jídlem a pitím

Užívejte přípravek Ecansya nejpozději 30 minut po jídle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nesmíte přípravek Ecansya užívat.

Během léčby přípravkem Ecansya a po dobu 2 týdnů po poslední dávce nesmíte kojit.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Ecansya a po dobu 6 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Pokud jste pacient mužského pohlaví a Vaše partnerka může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Ecansya a po dobu 3 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ecansya může vyvolat pocit závratě, pocit na zvracení nebo únavu. Přípravek Ecansya by tedy mohl ovlivnit Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Ecansya obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Ecansya užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kapecitabin může předepisovat pouze lékař, který má zkušenosti s protinádorovými léky.

Lékař určí dávku a léčebný režim vhodný právě pro Vás. Dávka přípravku Ecansya je závislá na velikosti Vašeho tělesného povrchu. Velikost povrchu těla se vypočítá na základě údajů o Vaší výšce a tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka pro dospělé je 1250 mg/m² tělesného povrchu, která se užívá dvakrát denně (ráno a večer). Zde jsou uvedeny dva příklady: osoba, jejíž tělesná hmotnost je 64 kg a výška je 1,64 m, má tělesný povrch o velikosti 1,7 m² a má dvakrát denně užívat 4 tablety o síle 500 mg a 1 tabletu o síle 150 mg. Osoba, jejíž tělesná hmotnost je 80 kg a výška je 1,80 m, má tělesný povrch o velikosti 2,0 m², má dvakrát denně užívat 5 tablet o síle 500 mg.

Lékař Vám sdělí, jakou dávku přípravku budete potřebovat, kdy ji máte užívat a jak dlouhou dobu bude užívání trvat.

Lékař Vám možná určí pro jednotlivou dávku kombinaci tablet o síle 150 mg, 300 mg a 500 mg.

- Užívejte tablety **ráno a večer**, jak Vám předepsal lékař.
- Tablety se **polykají celé a zapíjejí vodou do 30 minut po jídle** (po snídani a večeři). **Tablety nedrťe ani nekrájejte. Pokud nemůžete tablety přípravku Ecansya spolknout celé, řekněte to zdravotnickému pracovníkovi.**
- Je důležité, abyste užíval(a) přípravek přesně podle doporučení lékaře.

Tablety přípravku Ecansya se obvykle užívají po dobu 14 dnů s následující sedmidenní přestávkou (kdy nejsou užívány žádné tablety). Toto období 21 dnů představuje jeden léčebný cyklus.

V kombinaci s dalšími léčivými přípravky může být u dospělých obvyklá dávka nižší než 1250 mg/m² tělesného povrchu a může být zapotřebí užívat tablety v různých časových intervalech (např. každodenně, bez přestávky v užívání).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ecansya, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ecansya, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře, než užijete další dávku.

Jestliže jste užil(a) mnohem více kapecitabinu, než jste měl(a), mohou se projevit následující nežádoucí účinky: pocit nevolnosti nebo zvracení, průjem, zánět nebo vředy ve střevě nebo v ústech,

bolest nebo krvácení ze střeva nebo žaludku, snížení funkce kostní dřeně (pokles počtu některých krvinek). Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, ihned informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ecansya

Zapomenutou dávku již neužívejte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte v užívání přípravku podle běžného dávkového schématu a porad'te se se svým lékařem.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ecansya

Ukončení léčby kapecitabinem nevede k žádným nežádoucím účinkům. Pokud užíváte kumarinová antikoagulantia (léky snižující krevní srážlivost - obsahující např. fenpropakumon), může vést přerušení léčby kapecitabinem k nutnosti úpravy dávky antikoagulantia Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě **PŘESTAŇTE** užívat přípravek Ecansya a vyhledejte svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků:

- **Průjem:** pokud zaznamenáte zvýšení o 4 nebo více průjemovitých stolic za den oproti Vašemu normálnímu počtu nebo pokud máte průjem v noci.
- **Zvracení:** pokud zvracíte častěji než jednou za 24 hodin.
- **Pocit na zvracení:** pokud ztrácíte chuť k jídlu a denně jíte mnohem méně než obvykle.
- **Zánět ústní dutiny:** pokud máte bolestivá, zarudlá nebo oteklá místa v ústech a/nebo hrdle.
- **Kožní reakce na rukou a nohou:** pokud máte bolestivé, oteklé nebo zarudlé nebo brnící ruce a/nebo nohy.
- **Horečka:** pokud máte tělesnou teplotu 38 °C nebo vyšší.
- **Infekce:** pokud zaznamenáte známky infekce způsobené bakteriemi nebo viry nebo jinými organismy.
- **Bolest na hrudi:** pocítíte-li bolest uprostřed hrudníku, zejména v průběhu fyzické námahy.
- **Stevens-Johnsonův syndrom:** pokud zaznamenáte bolestivou červenou nebo nafialovělou kožní vyrážku, která se šíří a tvoří puchýře, a/nebo jiná poškození začínající se objevovat na sliznici (např. ústa a rty), obzvlášť pokud jste byl(a) předtím citlivý(á) na světlo, měl(a) infekci dýchacího systému (např. zánět průdušek) a/nebo horečku.
- **DPD nedostatečnost:** pokud máte známou DPD nedostatečnost, je u Vás zvýšené riziko akutního počátečního nástupu toxicity a závažných, život ohrožujících nežádoucích účinků někdy končících úmrtím, které jsou způsobené přípravkem Ecansya (např. zánět sliznice dutiny ústní, zánět sliznic, průjem, neutropenie a neurotoxicita).
- **Angioedém:** Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků (- můžete potřebovat okamžité lékařské ošetření: otok převážně obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, který ztěžuje polykání nebo dýchání, svědění a vyrážka. Může se jednat o známku angioedému.

Pokud jsou tyto nežádoucí účinky zachyceny včas, obvykle dojde k jejich zlepšení během 2-3 dnů po přerušení léčby. Pokud však tyto nežádoucí účinky přetrvávají, vyhledejte neprodleně svého lékaře. Váš lékař možná pro další léčbu dávku přípravku Ecansya sníží.

Deficit DPD se může podílet na rozvoji těžké stomatitidy (boláky v ústech a/nebo krku), zánětu sliznic, průjmu, neutropenie (zvýšené riziko infekcí) nebo neurotoxicity v průběhu prvního léčebného cyklu (viz bod 2 Upozornění a opatření).

Kožní reakce na rukou a nohou může vést ke ztrátě otisku prstu, což by mohlo mít vliv na Vaši

identifikaci pomocí otisku prstu.

Kromě výše uvedených, pokud je přípravek Ecansya užíván samostatně, velmi častými nežádoucími účinky, které mohou postihnout více než 1 z 10 osob, jsou:

- bolest břicha
- vyrážka, suchá nebo svědící kůže
- únava
- ztráta chuti k jídlu (anorexie)

Tyto nežádoucí účinky mohou být závažné; je proto velmi důležité, **abyste okamžitě kontaktoval(a) svého lékaře** v případě, že se u Vás objeví nežádoucí účinky. Lékař Vám možná sníží dávku nebo léčbu přípravkem Ecansya dočasně přeruší. Sníží se tak pravděpodobnost, že budou nežádoucí účinky dále pokračovat nebo že se budou zhoršovat.

Další nežádoucí účinky jsou:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) zahrnují:

- pokles počtu bílých nebo červených krvinek (zjištěný při testech)
- dehydratace, pokles tělesné hmotnosti
- nespavost (insomnie), deprese
- bolest hlavy, ospalost, závratě, abnormální pocity na kůži (necitlivost nebo pocity brnění), změny chuti
- podráždění očí, zvýšené slzení, zarudnutí oka (zánět spojivek)
- zánět žil (tromboflebitida)
- dušnost, krvácení z nosu, kašel, rýma
- opar nebo jiná podobná (herpetická) infekce
- infekce plic nebo dýchacích cest (např. zápal plic nebo zánět průdušek)
- krvácení ze střeva, zácpa, bolest horní části břicha, zažívací obtíže, plynatost, sucho v ústech
- kožní vyrážka, ztráta vlasů (alopecie), zarudnutí kůže, suchá kůže, svědění, změna barvy kůže, ztráta kůže, zánět kůže, změny nehtů
- bolest kloubů, končetin, hrudníku nebo zad
- horečka, otoky končetin, pocit nemoci
- problémy s funkcí jater (zjištěné při vyšetření krve) a zvýšení hladiny bilirubinu (vylučovaného játry) v krvi

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) zahrnují:

- krevní infekce, infekce močových cest, infekce kůže, infekce nosu a hrdla, infekce způsobené plísněmi (včetně poškození úst), chřipka, zánět žaludku a střev, absces kolem zubů
- bulky pod kůží (lipom)
- pokles počtu krevních buněk včetně krevních destiček, zředění krve (zjištěné při testech)
- alergie
- cukrovka, snížení hladiny draslíku v krvi, podvýživa, vzestup hladiny triglyceridů v krvi
- stav zmatenosti, záchvaty paniky, depresivní nálada, pokles libida
- obtížné vyjadřování, zhoršená paměť, ztráta koordinace pohybů, porucha rovnováhy, mdloby, poškození nervů (neuropatie) a problémy s vnímáním
- zamlžené nebo dvojité vidění
- závratě, bolest ucha
- nepravidelný tlukot srdce a bušení srdce (srdeční arytmie), bolest na hrudi a srdeční záchvat (infarkt)
- krevní sraženiny v hlubokých žilách, vysoký nebo nízký krevní tlak, návaly horka, chladné končetiny, nachové skvrny na kůži
- krevní sraženiny v plicních cévách (plicní embolie), kolaps plic, vykašlávání krve, astma, dušnost při námaze
- střevní neprůchodnost, hromadění tekutiny v břišní dutině, zánět tenkého nebo tlustého střeva, žaludku nebo jícnu, bolest v dolní části břicha, nepříjemné pocity v břiše, pálení žáhy (při návratu obsahu žaludku do jícnu), krev ve stolici
- žloutenka (zežloutnutí kůže a očí)
- kožní vředy a puchýře, reakce kůže na sluneční záření, zarudnutí dlaní, otok nebo bolest

v obličeji

- otok nebo ztuhlost kloubů, bolest kostí, svalová slabost nebo ztuhlost
- hromadění tekutiny v ledvinách, častější močení v noci, neschopnost udržet moč (inkontinence), krev v moči, zvýšená hladina kreatininu v krvi (známky poruchy funkce ledvin)
- neobvyklé krvácení z pochvy
- otok (edém), zimnice a ztuhlost

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob) zahrnují:

- angioedém (otok převážně obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, svědění a vyrážka)

Některé nežádoucí účinky jsou častější, pokud se při léčbě nádorů používá kapecitabin v kombinaci s jinými léky. Další nežádoucí účinky při tomto způsobu podávání jsou následující:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) zahrnují:

- pokles hladiny sodíku, hořčíku nebo vápníku v krvi, vzestup hladiny cukru v krvi
- bolest nervů
- zvonění nebo hučení v uších (tinitus), ztráta sluchu
- zánět žil
- škytavka, změna hlasu
- bolest nebo změněné/abnormální pocity v ústech, bolest čelisti
- pocení, noční poty
- svalové křeče
- obtíže při močení, krev nebo bílkovina v moči
- podlitina nebo reakce v místě vpichu injekce (při souběžném podávání jiných léků v injekcích)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob) zahrnují:

- zúžení nebo uzavření slzných kanálků (stenóza slzovodů)
- selhání jater
- zánět vedoucí k poruchám vylučování žluči (cholestatický zánět jater)
- specifické změny na elektrodiagramu (prodloužení QT intervalu)
- určité typy poruch srdečního rytmu (včetně fibrilace komor, torsade de pointes a bradykardie)
- zánět oka způsobující bolest oka a možné problémy se zrakem
- zánět kůže způsobující olupující se červené skvrny z důvodu onemocnění imunitního systému

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10000 osob) zahrnují:

- závažná kožní reakce, jako je například kožní vyrážka, vředy a tvorba puchýřů, které mohou zahrnovat vředy v ústech, v nose, na genitáliích, na rukách, na nohou a v oblasti očí (červené a nateklé oči)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ecansya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Pro Al/Al blistry

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Pro PVC/PVdC/Al blistry
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ecansya obsahuje

- Léčivou látkou je capecitabinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje capecitabinum 150 mg, 300 mg nebo 500 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

Jádro tablety

Laktóza, sodná sůl kroskarmelózy, hypromelóza 2910/5 (E-5), mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát.

Potahová vrstva

Ecansya 150 mg potahované tablety

Hypromelóza 2910/6 (6cps), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý, červený oxid železitý (E172), mastek.

Ecansya 300 mg potahované tablety

Hypromelóza 2910/6 (6cps), oxid titaničitý (E171), mastek.

Ecansya 500 mg potahované tablety

Hypromelóza 2610/6 (6cps), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý, červený oxid železitý (E172), mastek.

Viz bod 2 „Přípravek Ecansya obsahuje laktózu“.

Jak přípravek Ecansya vypadá a co obsahuje toto balení

Ecansya 150 mg potahované tablety (tablety) jsou oválné, bikonvexní tablety světle broskvové barvy, o délce 11,4 mm a šířce 5,3 mm, s vyraženým „150“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Ecansya 300 mg potahované tablety (tablety) jsou, oválné, bikonvexní tablety bílé až téměř bílé barvy, o délce 14,6 mm a šířce 6,7 mm, s vyraženým „300“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Ecansya 500 mg potahované tablety (tablety) jsou oválné, bikonvexní tablety broskvové barvy, o délce 15,9 mm a šířce 8,4 mm, s vyraženým „500“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Ecansya je dostupný v blistrech (Al/Al nebo PVC/PVdC/Al) s obsahem 30, 60 nebo 120 potahovaných tablet v jednom balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kapecitabinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z literatury, které ukazují, že zhoršená funkce ledvin je spojena se zvýšenými hladinami uracilu v krvi, což by mohlo vést k chybné diagnóze deficitu DPD a následně k poddávkování kapecitabinu, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o přípravcích obsahujících kapecitabin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kapecitabinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kapecitabin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny. Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.