

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety
Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety
Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kapecitabínu.

Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7 mg bezvodej laktózy.

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg bezvodej laktózy.

Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg bezvodej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety

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

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety

Filmom obalené tablety sú bikonvexné tablety svetlobroskyňovej farby a podlhovastého tvaru s dĺžkou 14,6 mm a šírkou 6,7 mm s označením „300“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Capecitabine Accord sa indikuje na liečbu:

- na adjuvantnú liečbu pacientov po operácii karcinómu hrubého čreva III. štádia (podľa Dukesa stupeň C) (pozri časť 5.1).

- metastatického kolorektálneho karcinómu (pozri časť 5.1).
- pokročilého karcinómu žalúdka v kombinácii s režimom na báze platiny (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s docetaxelom (pozri časť 5.1) sa indikuje na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie, ktorá obsahovala antracyklín.
- tiež sa indikuje ako monoterapia u pacientov s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo u pacientov, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie (pozri časť 5.1)

Monoterapia

Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a karcinóm prsníka

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

Kombinovaná liečba

Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a karcinóm žalúdka

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

Karcinóm prsníka

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

Výpočty dávky Capecitabine Accord

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

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

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

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

Úprava dávkovania počas liečby

Všeobecné informácie

Toxicita kapecitabínu sa dá zvládnuť symptomatickou liečbou a/alebo úpravou dávky (zníženie dávok alebo prerušenie liečby). Ak sa raz dávka zníži, nemá sa neskôr opäť zvyšovať. Pri toxicitách, ktoré sa podľa názoru lekára pravdepodobne nestanú závažnými ani život ohrozujúcimi, napr. alopecia, porucha vnímania chuti, zmeny nechťov, môže liečba pokračovať v rovnakej dávke bez jej znížovania alebo bez prerušenia liečby. Pacienti užívajúci kapecitabín sa majú informovať, aby ihneď prerušili liečbu, ak sa u nich vyskytne stredne závažná alebo závažná toxicita. Dávky kapecitabínu, ktoré

sa vynechajú pre prejavy toxicity, sa nenahrádzajú. Pri známkach toxicity sa odporúčajú nasledovné úpravy dávkovania:

Capecitabine Accord 150 mg a 500mg filmom obalené tablety

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

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

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety

Tabuľka 4 Schéma redukcie dávok kapecitabínu (3-týždňový liečebný cyklus alebo kontinuálna liečba)

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

* Podľa všeobecne používaných kritérií toxicity (verzia 1) Skupiny pre klinické štúdie Národného onkologického ústavu v Kanade (NCIC CTG) alebo všeobecne používaných terminologických

kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE) Programu hodnotiaceho liečbu rakoviny, Národného onkologického ústavu v USA, verzia 4.0. Syndróm „ruka-noha“ a hyperbilirubinémia, pozri časť 4.4.

Hematológia

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

Úpravy dávkovania kvôli prejavom toxicity, keď sa kapecitabín používa v 3-týždňovom liečebnom cykle v kombinácii s inými liekmi

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

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

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

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

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

Úpravy dávkovania kvôli prejavom toxicity, keď sa kapecitabín používa kontinuálne v kombinácii s inými liekmi

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

Úprava dávkovania u osobitných skupín pacientov

Poškodenie funkcie pečene

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

Poškodenie funkcie obličiek

Kapecitabín je kontraindikovaný u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$ [Cockcroft a Gault]). Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu $30 - 50 \text{ ml/min}$) je vyšší ako v celkovej populácii. U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby sa odporúča znížiť úvodnú dávku na 75 % úvodnej dávky 1250 mg/m^2 . U pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby sa nevyžaduje zníženie dávky, ak úvodná dávka bola 1000 mg/m^2 . Začiatková dávka sa nemá meniť u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu $51 - 80 \text{ ml/min}$). Ak sa u pacienta počas liečby vyskytne nežiaduci účinok 2., 3. alebo 4. stupňa, je potrebné ho starostlivo sledovať, odporúča sa urýchlene prerušiť liečbu a ďalšiu dávku upraviť podľa tabuľky 3 uvedenej vyššie. Ak počas liečby vypočítaná hodnota klírensu kreatinínu klesne pod hodnotu 30 ml/min , liečba Capecitabine Accord sa má ukončiť. Odporúčania k úprave dávkovania pri poškodení funkcie obličiek platia pre monoterapiu aj pre kombinovanú liečbu kapecitabín/docetaxel (pozri tiež nižšie uvedenú časť „Starší pacienti“).

Starší pacienti:

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

Keď sa kapecitabín používal v kombinácii s inými liekmi, u starších pacientov (≥ 65 rokov) sa v porovnaní s mladšími pacientmi vyskytlo viac nežiaducich reakcií na liek 3. stupňa a 4. stupňa, vrátane nežiaducich reakcií na liek, ktoré viedli k ukončeniu liečby. U pacientov ≥ 60 rokov sa odporúča starostlivé sledovanie.

- *V kombinácii s docetaxelom:* U pacientov vo veku 60 rokov sa pozoroval vyšší výskyt nežiaducich reakcií a závažných nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa spojených s liečbou (pozri časť 5.1). U pacientov vo veku 60 rokov alebo starších sa odporúča znížiť úvodnú dávku kapecitabínu na 75 % (950 mg/m² dvakrát denne). Ak sa u pacientov vo veku 60 rokov liečených zníženou dávkou kapecitabínu v kombinácii s docetaxelom neprejaví toxicita, môže sa dávka kapecitabínu opatrne zvýšiť na 1 250 mg/m² dvakrát denne.

Pediatrická populácia:

Použitie kapecitabínu u pediatrickej populácie s indikáciou karcinómu hrubého čreva, kolorektálneho karcinómu, karcinómu žalúdka a karcinómu prsníka nie je relevantné.

Spôsob podávania

Capecitabine Accord filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou do 30 minút po jedle. Tablety lieku Capecitabine Accord sa nemajú drviť ani krájať.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Toxické prejavy, ktoré obmedzujú dávkovanie

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

Hnačka

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

Dehydratácia

Pred liečbou sa má predísť dehydratácii alebo ju korigovať. Pacienti s anorexiou, asténiou, nauzeou, vracaním alebo hnačkou sa môžu rýchlo dehydratovať. Dehydratácia môže spôsobiť akútne zlyhanie

obličiek, najmä u pacientov s už existujúcou zníženou funkciou obličiek alebo ak sa kapecitabín podáva súbežne so známymi nefrotoxickými liekmi. Akútne zlyhanie obličiek sekundárne po dehydratácii môže byť potenciálne smrteľné. Ak dôjde k 2. (alebo vyššiemu) stupňu dehydratácie, musí sa ihneď prerušiť liečba kapecitabínom a upraviť dehydratácia. V liečbe sa nesmie pokračovať, pokiaľ nie je pacient rehydratovaný a pokiaľ sa príčiny dehydratácie neodstránia alebo nie sú pod kontrolou. V prípade potreby sa má uplatniť úprava dávky kvôli príčine dehydratácie (pozri časť 4.2).

Syndróm „ruka-noha“

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

Kardiotoxická

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

Hypo- alebo hyperkalciémia

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

Ochorenia centrálneho alebo periférneho nervového systému

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

Diabetes mellitus alebo poruchy elektrolytov

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

Antikoagulácia kumarínovými derivátmi

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

Brivudín

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

Poškodenie funkcie pečene

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD):

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

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

Úplný nedostatok DPD

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

Čiastočný nedostatok DPD

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

Vyšetrenie nedostatku DPD

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

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

Genotypová charakterizácia nedostatku DPD

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

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

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

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

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

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

Fenotypová charakterizácia nedostatku DPD

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

Zvýšené koncentrácie uracilu pred liečbou sú spojené so zvýšeným rizikom toxicity. Napriek nejasnostiam ohľadom hraničných hodnôt uracilu definujúcich úplný a čiastočný nedostatok DPD, sa má hladina uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml považovať za ukazovateľ čiastočného nedostatku DPD a má byť spájaná so zvýšeným rizikom toxicity fluórpyrimidínov. Hladina uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml sa má považovať za ukazovateľ úplného nedostatku DPD a má byť spájaná s rizikom život ohrozujúcej alebo smrteľnej toxicity fluórpyrimidínov. Hladiny uracilu v krvi sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek majú interpretovať s opatrnosťou (pozri vyššie „Vyšetrenie nedostatku DPD“).

Oftalmologické komplikácie

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

Závažné kožné reakcie

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

Pomocné látky

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

Sodík

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých

Interakcie s inými liekmi

Brivudín

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

Cytochróm P-450 2C9 substráty

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

Kumarínové antikoagulancia

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

V klinickej farmakokinetickej interakčnej štúdii zvýšila liečba kapecitabínom AUC S-warfarínu o 57 % po jednotlivej dávke 20 mg warfarínu a hodnotu INR o 91 %. Keďže metabolizmus R-warfarínu nebol ovplyvnený, výsledky naznačujú, že kapecitabín negatívne ovplyvňuje izoenzým 2C9, ale nemá vplyv na izoenzýmy 1A2 a 3A4. Pacienti, ktorí užívajú kapecitabín súčasne s antikoagulanciami kumarínového typu sa musia pravidelne vyšetrovať z hľadiska odchýlok koagulačných parametrov (PT alebo INR) a podľa toho upraviť dávky antikoagulancia.

Fenytoín

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

Kyselina listová/kyselina folinová

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

Antacidá

Skúmal sa vplyv antacid, ktoré obsahujú hydroxid hlinitý a hydroxid horečnatý na farmakokinetiku kapecitabínu. Plazmatické koncentrácie kapecitabínu a jedného metabolitu (5'-DFCR) sa mierne zvýšili, avšak nezistil sa žiadny vplyv na 3 hlavné metabolity kapecitabínu (5'-DFUR, 5-FU a FBAL).

Alopurinol

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

Interferón alfa

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

Rádioterapia

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

Oxaliplatina

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

Bevacizumab

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

Interakcie s jedlom

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Kapecitabín je počas gravidity kontraindikovaná. Ženy vo fertilnom veku sa musia poučiť o nutnosti dodržiavania antikoncepcie počas liečby kapecitabínom. Ak počas užívania kapecitabínu pacientka otehotnie, musí sa jej vysvetliť možné riziko pre plod. Počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke kapecitabínu sa má používať efektívna metóda antikoncepcie.

Na základe zistení genetickej toxicity majú pacienti mužského pohlavia s partnerkami v reprodukčnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke kapecitabínu.

Gravidita

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR, ktoré skúšajúci lekári dávali do možnej, pravdepodobnej alebo nepriamej súvislosti s podávaním kapecitabínu, sú uvedené v tabuľke 5 pre kapecitabín podávaný v monoterapii a v tabuľke 6 pre kapecitabín podávaný v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách. Na označenie výskytu ADR sa používajú nasledovné kategórie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Výskyt ADR je v každej skupine usporiadaný v poradí klesajúcej závažnosti.

Monoterapia kapecitabínom

Tabuľka 5 uvádza ADR súvisiace s použitím kapecitabínu v monoterapii na základe súhrnnej analýzy údajov o bezpečnosti z troch najdôležitejších štúdií zahŕňajúcich viac ako 1 900 pacientov (štúdie M66001, SO14695 a SO14796). ADR sa doplnili do príslušnej skupiny výskytu podľa celkovej incidencie z tejto súhrnnej analýzy.

Tabuľka 5 Súhrn ADR súvisiacich s liečbou, ktoré sa hlásili u pacientov liečených kapecitabínom v monoterapii

Telový systém	Veľmi časté <i>Všetky stupne</i>	Časté <i>Všetky stupne</i>	Menej časté <i>Závažné a/alebo život ohrožujúce (3.-4. stupňa) alebo považované za dôležité z medicínskeho hľadiska</i>	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<i>Infekcie a nákazy</i>	-	Infekcia herpesovým vírusom, nazofaryngitída, infekcia dolných dýchacích ciest	Sepsa, infekcia močových ciest, celulitída, tonzilitída, faryngitída, ústna kandidóza, chrípka, gastroenteritída, plesňová infekcia, infekcia, absces zubov	
<i>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných h novotvarov</i>	-	-	Lipóm	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	-	Neutropénia, anémia	Febrilná neutropénia, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopénia, hemolytická anémia, zvýšený International Normalised Ratio (INR)/predĺžený protrombínový čas	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	-	-	Precitlivenosť	Angioedém (zriedkavé)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Anorexia	Dehydratácia, úbytok telesnej hmotnosti	Diabetes mellitus, hypokaliémia, porucha chuti do jedla, malnutícia, hypertriglyceridémia	
<i>Psychické poruchy</i>	-	Nespavosť, depresia	Stavy zmätenosti, záchvaty paniky, depresívna nálada, znížené libido	

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

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

Telový systém	Veľmi časté Všetky stupne	Časté Všetky stupne	Menej časté Závažné a/alebo život ohrozujúce (3.-4. stupňa) alebo považované za dôležité z medicínskeho hľadiska	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Únava, asténia	Horúčka, periférny edém, malátnosť, bolesť na hrudi	Edém, triaška, ochorenie podobné chrípke, stuhnutosť, zvýšená telesná teplota	

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

Kapecitabín v kombinovanej terapii:

Tabuľka 6 uvádza ADR súvisiace s použitím kapecitabínu v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách na základe údajov bezpečnosti od viac ako 3 000 pacientov. ADR sa doplnili do príslušnej skupiny výskytu (veľmi časté alebo časté) podľa najvyššej incidencie pozorovanej v ktorejkoľvek z najdôležitejších klinických štúdií a doplnili sa iba vtedy, keď boli pozorované **naviac** k nežiaducim reakciám na liek pozorovaným pri kapecitabíne v monoterapii, alebo keď boli pozorované s **vyšším výskytom** v porovnaní s kapecitabínom v monoterapii (pozri tabuľku 5). Menej časté ADR hlásené pri kapecitabíne v kombinovanej liečbe sa zhodujú s ADR hlásenými pri kapecitabíne v monoterapii alebo hlásenými pri kombinovanom lieku v monoterapii (v literatúre a/alebo príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku).

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

Tabuľka 6 Súhrn ADR súvisiacich s liečbou, ktoré boli hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinovanej liečbe **naviac** k nežiaducim reakciám na liek pozorovaným pri kapecitabíne v monoterapii, alebo ktoré boli pozorované s **vyšším výskytom** v porovnaní s kapecitabínom v monoterapii

Telový systém	Veľmi časté Všetky stupne	Časté Všetky stupne	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<i>Infekcie a nákazy</i>	-	Herpes zoster, infekcia močových ciest, ústna kandidóza, infekcia horných dýchacích ciest, rinitída, chrípka, +infekcia, orálny herpes	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	+Neutropénia, +leukopénia, +anémia, +neutropenická horúčka, trombocytopénia	Útlm kostnej drene, +febrilná neutropénia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	-	Precitlivenosť	

Telový systém	Veľmi časté Všetky stupne	Časté Všetky stupne	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia, hyponatriémia, hypomagneziémia, hypokalciiémia, hyperglykémia	
<i>Psychické poruchy</i>	-	Porucha spánku, úzkosť	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestézia, dyzestézia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia, bolesť hlavy	Neurotoxita, tremor, neuralgia, reakcia z precitlivenosti, hypoestézia	
<i>Poruchy oka</i>	Zvýšené slzenie	Poruchy videnia, suché oko, bolesť oka, zhoršenie videnia, rozmazané videnie	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	Tinitus, hypoakúzia	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	-	Fibrilácia predsiení, srdcová ischémia/srdcový infarkt	
<i>Poruchy ciev</i>	Opuch dolných končatín, hypertenzia, †embólia a trombóza	Sčervenanie, hypotenzia, hypotenzná kríza, nával horúčavy, flebitída	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Bolesť v hrdle, faryngeálna dyzestézia	Čkanie, faryngolaryngeálna bolesť, dysfónia	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Zápcha, dyspepsia	Krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu, vriedky v ústnej dutine, gastritída, abdominálna distenzia, gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť v ústnej dutine, dysfágia, krvácanie z konečníka, bolesť v dolnej časti brucha, orálna dyzestézia, orálna parestézia, orálna hypoestézia, abdominálny diskomfort	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	-	Abnormálna funkcia pečene	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Alopécia, poruchy nechtov	Hyperhidróza, erytematózna vyrážka, urtikária, nočné potenie	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Myalgia, artralgia, bolesť končatín	Bolesť v čeľusti, svalové spazmy, trizmus, svalová slabosť	

Telový systém	Veľmi časté Všetky stupne	Časté Všetky stupne	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	-	Hematúria, proteinúria, znížený renálny klírens kreatinínu, dyzúria	Akútne zlyhanie obličiek následkom dehydratácie (zriedkavé)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Pyrexia, slabosť, ⁺ letargia, teplotná intolerancia,	Zápal slizníc, bolesť končatín, bolesť, zimnica, bolesť na hrudníku, ochorenie podobné chrípke, ⁺ horúčka, reakcia súvisiaca s podaním infúzie, reakcia v mieste podania injekcie, bolesť súvisiaca s podaním infúzie, bolesť v mieste podania injekcie	
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	-	Kontúzia	

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm ruka-noha (Hand-foot syndrome, HFS) (pozri časť 4.4)

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

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

Hnačka (pozri časť 4.4)

Kapecitabín môže vyvolať hnačku, ktorej výskyt sa pozoroval až u 50 % pacientov.

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

a ženské pohlavie. Nasledujúce premenné boli štatisticky významne spojené so zníženým rizikom objavenia sa hnačky: stúpajúca kumulatívna dávka kapecitabínu (0,1*kg) a stúpajúca relatívna dávková intenzita v prvých 6 týždňoch.

Kardiotoxicita (pozri časť 4.4)

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

Encefalopatia

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

Expozícia rozdrveným alebo rozrezaným tabletám kapecitabínu:

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (pozri časť 4.2)

Analýza údajov o bezpečnosti u pacientov vo veku ≥ 60 rokov liečených kapecitabínom v monoterapii a analýza pacientov liečených kapecitabínom v kombinovanej liečbe s docetaxelom preukázala zvýšený výskyt nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa súvisiacich s liečbou a závažných nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou v porovnaní s pacientmi vo veku < 60 rokov. U pacientov vo veku ≥ 60 rokov liečených kapecitabínom a docetaxelom sa zistil aj zvýšený výskyt predčasného ukončenia liečby kvôli nežiaducim reakciám v porovnaní s pacientmi vo veku < 60 rokov.

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

Pohlavie

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

Pacienti s poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2):

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, analógy pyrimidínu, ATC kód: L01BC06

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

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

Karcinóm hrubého čreva a kolorektálny karcinóm:

Monoterapia kapecitabínom pri karcinóme hrubého čreva

Údaje z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie v III. fáze, skúmajúcej pacientov s karcinómom hrubého čreva štádia III (podľa Dukesa stupeň C), podporujú používanie kapecitabínu pri adjuvantnej liečbe pacientov s karcinómom hrubého čreva (štúdia XACT; M66001). V tejto štúdii bolo 1987 pacientov randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasledovala týždňová prestávka; liek sa podával v trojtýždňových cykloch počas 24 týždňov) alebo 5-FU plus leukovorín (režim kliniky Mayo: 20 mg/m² intravenózne leukovorín, potom 425 mg/m² intravenózne bolus 5-FU, od 1. do 5. dňa, každých 28 dní počas 24 týždňov). Kapecitabín bol prinajmenšom ekvivalentný intravenózne podanému 5-FU/LV, čo sa týka prežitia bez ochorenia u populácie podľa protokolu (miera rizika 0,92; 95 % IS 0,80 – 1,06). Testy rozdielnosti kapecitabínu a 5-FU/LV vzhľadom na prežitie bez ochorenia a celkové prežitie v celej randomizovanej populácii dokázali mieru rizika 0,88 (95 % IS 0,77 – 1,01; p = 0,068) a 0,86 (95 % IS 0,74 – 1,01; p = 0,060). Stredný čas sledovania v čase analýzy bol 6,9 rokov. V multivariantnej Coxovej analýze, ktorá bola vopred plánovaná, sa dokázala superiorita kapecitabínu v porovnaní s bolusovým 5-FU/LV. Pre zaradenie do modelu boli v štatistickom pláne vopred špecifikované nasledovné faktory: vek, čas od chirurgického výkonu do randomizácie, pohlavie, hladiny CEA a počet lymfatických uzlín pri zaradení do klinickej štúdie, krajina. V populácii všetkých randomizovaných pacientov bola dokázaná superiorita kapecitabínu oproti 5-FU/LV z hľadiska prežívania bez choroby (miera rizika 0,849; 95% IS 0,739 - 0,976; p = 0,0212) a aj z hľadiska celkového prežívania (miera rizika 0,828; 95% IS 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kombinovaná terapia pri karcinóme hrubého čreva

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

Monoterapia kapecitabínom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

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

Kombinovaná terapia pri liečbe prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu

Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy (NO16966) podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s oxaliplatinou alebo v kombinácii s oxaliplatinou a bevacizumabom na liečbu prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu. Štúdia pozostávala z dvoch častí: úvodná časť s 2 skupinami, v ktorej bolo 634 pacientov randomizovaných do dvoch rôznych liečebných skupín, zahŕňajúcich XELOX alebo FOLFOX-4, a následná 2x2 faktorová časť, v ktorej bolo 1 401 pacientov randomizovaných do štyroch rôznych liečebných skupín, zahŕňajúcich XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab a FOLFOX-4 plus bevacizumab. Pozri tabuľku 7 pre liečebné režimy.

Tabuľka 7 Liečebné režimy v štúdii NO16966 (mCRC)

	Liečba	Počiatočná dávka	Schéma
FOLFOX-4 alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m ² intravenózne 2 h	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 2 týždne
	Leukovorín	200 mg/m ² intravenózne 2 h	Leukovorín v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne

	Liečba	Počiatková dávka	Schéma
	5-fluóruracil	400 mg/m ² i.v. bolus, po ktorom nasledovalo 600 mg/m ² intravenózne 22 h	5-fluóruracil intravenózne bolus/infúzia, obidve v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne
	Placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózne 30-90 min.	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m ² intravenózne 2 h	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 3 týždne
	Kapcitabín	1000 mg/m ² perorálne dvakrát denne	Kapcitabín perorálne dvakrát denne počas 2 týždňov (po ktorých nasledovala 1-týždňová prestávka)
	Placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózne 30-90 min.	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: intravenózne bolus podaný ihneď po leukovoríne			

Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v skupinách, ktoré dostávali XELOX nebola liečba menej účinná oproti skupinám, ktoré dostávali FOLFOX-4, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia v populácii vhodných pacientov a v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov (pozri tabuľku 8). Výsledky svedčia o tom, že XELOX je rovnako účinný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska celkového prežívania (pozri tabuľku 8). Porovnanie XELOX plus bevacizumab oproti FOLFOX-4 plus bevacizumab bolo vopred špecifikovanou exploračnou analýzou. V tomto porovnaní liečebných podskupín bol XELOX plus bevacizumab podobný ako FOLFOX-4 plus bevacizumab, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia (miera rizika 1,01; 97,5 % IS 0,84 - 1,22). Medián sledovania v čase primárnych analýz v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov bol 1,5 roka; údaje z analýz po ďalšom 1-ročnom sledovaní sú taktiež zhrnuté v tabuľke 8. Analýza prežívania bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS) počas liečby však nepotvrdila výsledky všeobecnej analýzy PFS a celkového prežívania (overall survival, OS): miera rizika pre XELOX oproti FOLFOX-4 bola 1,24 s 97,5 % IS 1,07 - 1,44. Hoci analýzy citlivosti ukazujú, že rozdiely v liečebných režimoch a v čase hodnotenia nádoru majú vplyv na analýzu PFS počas liečby, úplné vysvetlenie tohto výsledku sa nezistilo.

Tabuľka 8 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej noninferioritu v štúdi NO16966

PRIMÁRNA ANALÝZA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1 017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1 017)	
Populácia	Stredný čas do vzniku príhody (dni)		HR (97,5 % IS)
Parameter: Prežívanie bez progresie ochorenia			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Celkové prežívanie			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)

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

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

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

XELIRI bol porovnávaný s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v troch randomizovaných štúdiách u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. XELIRI režimy obsahovali kapecitabín 1000 mg/m² dvakrát denne v dňoch 1 až 14 trojtýždňového cyklu v kombinácii s irinotekanom 250 mg/m² v deň 1. V najväčšej štúdii (BICC-C) boli pacienti randomizovaní na nezaslepené prijatie FOLFIRI (n = 144), na bolus 5-FU (mIFL) (n = 145) alebo XELIRI (n = 141) a boli ďalej randomizovaní na prijatie buď dvojito zaslepenej liečby alebo na liečbu celecoxibom alebo placebom. Medián PFS bol 7,6 mesiacov pre FOLFIRI, 5,9 mesiaca pre mIFL (p = 0,004 pre porovnanie s FOLFIRI), a 5,8 mesiacov pre XELIRI (p = 0,015). Medián OS bol 23,1 mesiacov pre FOLFIRI, 17,6 mesiacov pre mIFL (p = 0,09) a 18,9 mesiacov pre XELIRI (p = 0,27). U pacientov liečených XELIRI došlo k excesívnej gastrointestinálnej toxicite v porovnaní s FOLFIRI (hnačka 48% pri XELIRI a 14% pri FOLFIRI).

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

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

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

Údaje z randomizovanej klinickej štúdie (Souglakos a spol., 2012) porovnávajúcej FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab neukázali významné rozdiely v PFS alebo OS medzi liečbami. Pacienti boli randomizovaní na liečbu buď s FOLFIRI plus bevacizumab (skupinaA n=167) alebo s XELIRI plus bevacizumab (skupinaB, n=166). Pre skupinuB v režime XELIRI boli použité dávky kapecitabínu 1000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní + irinotekan 250 mg/m² v deň 1. Medián prežívania bez progresie ochorenia (PFS) bol 10,0 a 8,9 mesiaca; $p = 0,64$, celkové prežívanie bolo 25,7 a 27,5 mesiaca; $p = 0,55$ a miera výskytu odpovede bola 45,5 a 39,8 %; $p = 0,32$ pri FOLFIRI-bev a pri XELIRI-bev, v uvedenom poradí. U pacientov liečených XELIRI + bevacizumab bol hlásený signifikantne vyšší výskyt hnačky, febrilnej neutropénie a syndrómu „ruka-noha“ ako u pacientov liečených FOLFIRI + bevacizumab s výrazne zvýšeným počtom oneskorení liečby, zníženia dávky a ukončenia liečby.

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

Tabuľka 9 Hlavné výsledky účinnosti v štúdiu AIO KRK

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

Kombinovaná terapia v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy (NO16967) podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s oxaliplatinou v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu. V tejto štúdii bolo 627 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí predtým dostali liečbu irinotekanom v kombinácii s fluórpyrimidínovým režimom ako liečbu prvej línie, randomizovaných do liečebnej skupiny, ktorá dostávala buď XELOX, alebo FOLFOX-4. Dávkovacia schéma pre XELOX a FOLFOX-4 (bez pridania placeba alebo bevacizumabu), pozri tabuľku 7. Preukázalo sa, že XELOX nebol menej účinný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia v populácii podľa protokolu a v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov (pozri tabuľku 10). Výsledky svedčia o tom, že XELOX je rovnocenný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska celkového prežívania (pozri tabuľku 10). Medián sledovania v čase primárnych analýz v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov bol 2,1 rokov; údaje z analýz po ďalšom 6-mesačnom sledovaní sú taktiež zhrnuté v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej noninferioritu v štúdii NO16967

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

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

Pokročilý karcinóm žalúdka:

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

Údaje z randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdie III. fázy porovnávajúcej kapecitabín s 5-FU a oxaliplatinou s cisplatinou u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka podporujú použitie kapecitabínu ako lieku prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (REAL-2). V tejto štúdii bolo v 2x2 faktorovom dizajne 1 002 pacientov randomizovaných do jedného z nasledujúcich 4 ramien:

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

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

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

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

Karcinóm prsníka:

Kombinovaná liečba lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka kapecitabínom a docetaxelom

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

Monoterapia kapecitabínom po zlyhaní taxánov, chemoterapie antracyklínom a u pacientov, u ktorých nie je indikovaná liečba antracyklínom

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

Všetky indikácie

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kapecitabín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre adenokarcinóm hrubého čreva a konečníka, adenokarcinóm žalúdka a karcinóm prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Kapecitabín sa rýchlo a významne absorbuje po perorálnom podaní a ďalej sa výrazne mení na metabolity 5'-DFCR a 5'-DFUR. Podanie lieku s jedlom znižuje rýchlosť vstrebávania kapecitabínu, avšak len minimálne ovplyvňuje hodnoty AUC pre 5'-DFUR a následného metabolitu 5-FU. Po 14 dňoch podávania kapecitabínu v dennej dávke 1 250 mg/m² po jedle boli plazmatické koncentrácie (C_{max} v µg/ml) kapecitabínu, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL nasledovné: 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 a 5,46 µg/ml. Časy potrebné na dosiahnutie maximálnych koncentrácií uvedených látok v plazme (T_{max} v hodinách) boli nasledovné: 1,5; 2,0; 2,0; 2,0 a 3,34 hod. Hodnoty AUC_{0-∞} pre uvedené látky boli nasledovné: 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 a 36,3 µg.h/ml.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

5-FU sa ďalej katabolizuje enzýmom dihydropyrimidindehydrogenáza (DPD) na omnoho menej toxický dihydro-5-fluóruracil (FUH₂). Dihydropyrimidináza štiepi pyrimidínový kruh na kyselinu 5-fluór-ureidopropiónovú. Konečná β -ureido-propionáza štiepi FUPA na α -fluór- β -alanín (FBAL), ktorý sa vylučuje močom. Aktivita dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) je rýchlosť limitujúci krok degradácie. Nedostatok DPD môže viesť k zvýšeniu toxicity kapecitabínu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Eliminácia

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

Kombinovaná liečba

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

Farmakokinetika v osobitných populáciách

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

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

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

Starší ľudia: pri analýze farmakokinetických parametrov v populácii zahŕňajúcej pacientov z rozličných vekových skupín (27 – 86 rokov), pričom počet pacientov s vekom $\geq$ 65 rokov bol 234 (46 %), sa ukázalo, že vek nemal žiadny vplyv na farmakokinetiku 5'-DFUR a 5-FU. Hodnota

AUC pre FBAL sa zvyšovala s vekom (zvýšenie veku o 20 % viedlo k 15 % zvýšeniu hodnoty AUC pre FBAL). Toto zvýšenie je pravdepodobne dôsledkom zmeny funkcie obličiek.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Capecitabine Accord 150 mg a 500 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

bezvodá laktóza,
mikrokryštalická celulóza (E460),
sodná soľ kroskarmelózy,
hypromelóza (E5),
magnéziumstearát.

Obal tablety

Hypromelóza (6 cps),
mastenec,
oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172),

žltý oxid železitý (E172).

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

bezvodá laktóza,
mikrokryštalická celulóza (E460),
sodná soľ kroskarmelózy,
hypromelóza (E5),
magnéziumstearát.

Obal tablety

Hypromelóza (6 cps),
mastenec,
oxid titaničitý (E171),

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PVdC/hliníkové blistre

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový (AL/AL) blister alebo PVC/PVdC/hliníkový blister obsahujúci 30, 60 alebo 120 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 30, 60 alebo 120 filmom obalených tabliet.

PVC/PVdC/hliník perforované blistrové balenie s jednotlivými dávkami obsahujúce 30, 60 alebo 120 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 30 x 1, 60 x 1 alebo 120 x 1 filmom obalenú tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Majú sa dodržiavať postupy na bezpečné zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej autorizácie: 20. apríl 2012
Dátum poslednej obnovy: 09. januára 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grécko

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalených tabliet
120 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXPIRÁCIE**

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/hliníkové blistre

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ registrácie lieku:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Capecitabine Accord 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT:

5. INÉ

Na vnútorné použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalených tabliet
120 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/hliníkové blistre
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ registrácie lieku:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Capecitabine Accord 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT:

5. INÉ

Na vnútorné použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet
60 x 1 filmom obalených tabliet
120 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/hliníkové blistre
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ registrácie lieku:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Capecitabine Accord 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety
Kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT:

5. INÉ

Na vnútorné použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Capecitabine Accord 150 mg filmom obalené tablety Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety Capecitabine Accord 500 mg filmom obalené tablety kapecitabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. (pozri časť 4).

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Capecitabine Accord a na čo sa používa
2. Čo by ste mali vedieť predtým, ako užijete Capecitabine Accord
3. Ako užívať Capecitabine Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Capecitabine Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Capecitabine Accord a na čo sa používa

Capecitabine Accord patrí do skupiny liekov nazývaných „cytostatiká“, ktoré zastavujú rast nádorových buniek. Capecitabine Accord obsahuje kapecitabín, ktorý sám osebe nie je cytostatikum. Až po jeho vstrebaní sa mení v organizme na aktívny protinádorový liek (viac v nádorovom ako v normálnom tkanive).

Capecitabine Accord sa používa na liečbu rakoviny hrubého čreva, konečníka, žalúdka alebo prsníka. Okrem toho sa Capecitabine Accord používa na prevenciu nového výskytu rakoviny hrubého čreva po úplnom operačnom odstránení nádoru.

Capecitabine Accord sa môže používať buď samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi.

2. Čo by ste mali vedieť predtým, ako užijete Capecitabine Accord

Neužívajte Capecitabine Accord:

- ak ste alergický na kapecitabín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) (ak máte alergiu alebo nadmernú reakciu na kapecitabín, musíte o tom informovať svojho lekára),
- ak ste v minulosti mali závažné reakcie na liečbu fluórpyrimidínmi (skupinou liekov proti rakovine, ako je napríklad fluórouracil),
- ak ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte závažne znížené hladiny bielych krviniek alebo krvných doštičiek v krvi (leukopénia, neutropénia alebo trombocytopénia),
- ak máte ochorenie pečene alebo problémy s obličkami,
- ak máte vážne problémy s pečeňou alebo obličkami,
- ak viete, že nemáte aktívny enzým dihydropyrimidín dehydrogenázu (skratka DPD) (úplný nedostatok DPD),

- ak sa v súčasnosti liečite alebo ste sa v uplynulých 4 týždňoch liečili brivudínom v rámci liečby infekcie vírusom herpes zoster (ovčích kiahní alebo pásového oparu).

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím tabliet Capecitabine Accord informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- ak viete, že máte čiastočný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD),

ak má niektorý člen vašej rodiny čiastočný alebo úplný nedostatok aktivity enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD),

- máte ochorenie obličiek alebo pečene,
- máte alebo ste mali problémy so srdcom (napríklad nepravidelný srdcový rytmus) alebo bolesti hrudníka, čeluste a chrbta, ktoré vám spôsobuje telesná námaha alebo ich máte v dôsledku problému s prítokom krvi do srdca,
- máte mozgové ochorenia (napríklad rakovinu, ktorá sa rozšírila do mozgu) alebo poškodenie nervov (neuropatiu),
- máte poruchy rovnováhy vápnika (zistené na základe vyšetrenia krvi),
- máte cukrovku,
- nemôžete udržať v tele jedlo alebo vodu pre silnú nevoľnosť a vracanie,
- máte hnačku,
- ste alebo budete dehydratovaný (odvodnený),
- máte v krvi nerovnováhu iónov (nerovnováha elektrolytov, zistená na základe vyšetrení)
- máte v anamnéze problémy s očami, pretože môže byť potrebné zvláštne sledovanie vašich očí,
- máte závažné kožné reakcie.

Nedostatok DPD:

Nedostatok DPD je genetická porucha, ktorá zvyčajne nie je spojená so zdravotnými problémami, pokiaľ neužívate určité lieky. Ak máte nedostatok DPD a užívate Capecitabine Accord, existuje u vás zvýšené riziko závažných vedľajších účinkov (uvedených v časti 4 Možné vedľajšie účinky). Pred začatím liečby sa odporúča podstúpiť vyšetrenie na zistenie nedostatku DPD. Ak nemáte žiadnu aktivitu tohto enzýmu, neužívajte Capecitabine Accord. Ak máte zníženú aktivitu tohto enzýmu (čiastočný nedostatok), váš lekár vám môže odporučiť zníženú dávku. Napriek tomu, že máte negatívne výsledky vyšetrenia na zistenie nedostatku DPD, stále sa u vás môžu vyskytnúť závažné a život ohrozujúce vedľajšie účinky.

Deti a dospelávajúci

Capecitabine Accord nie je indikovaná pre deti a dospelávajúcich. Capecitabine Accord nedávajte deťom a dospelávajúcim.

Iné lieky a Capecitabine Accord

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je to veľmi dôležité, pretože súbežné užívanie viacerých liekov môže zosilňovať alebo zoslabovať ich účinok.

Brivudín (antivírusový liek na liečbu pásového oparu alebo ovčích kiahní) nesmiete užívať súbežne s liečbou kapecitabínom (vrátane prestávok, keď tablety kapecitabínu neužívate). Ak ste užívali brivudín, musíte pred začatím užívania kapecitabínu čakať najmenej 4 týždne po ukončení liečby brivudínom. Pozri tiež časť „Neužívajte Capecitabine Accord“.

Musíte byť opatrný najmä vtedy, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky proti dne (alopurinol),
- lieky proti zrážaniu krvi (kumarín, warfarín),
- lieky proti kŕčom a trasu (fenytoín),
- lieky na liečbu rakoviny (interferón alfa),
- rádioterapeutiká a niektoré lieky na liečbu nádorov (kyselina listová, oxaliplatina, bevacizumab, cisplatina, irinotekan),

lieky používané na liečbu nedostatku kyseliny listovej.

Capecitabine Accord a jedlo a nápoje

Capecitabine Accord musíte užiť do 30 minút po jedle.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Capecitabine Accord nesmiete užívať, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná.

Počas užívania tabliet Capecitabine Accord a 2 týždne po poslednej dávke nesmiete dojčiť.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte počas liečby tabletami Capecitabine Accord a 6 mesiacov po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Ak ste pacient mužského pohlavia a vaša partnerka by mohla otehotnieť, musíte počas liečby tabletami Capecitabine Accord a 3 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Capecitabine Accord môže u vás vyvolať závraty, nevoľnosť alebo únavu. Preto môže Capecitabine Accord ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte po užití tohto lieku pocity závratu, nevoľnosti alebo únavy, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Capecitabine Accord obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte lekára predtým, ako začnete užívať tento liek.

Capecitabine Accord obsahuje sodík

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

3. Ako užívať Capecitabine Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kapecitabín má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s predpisovaním liekov proti rakovine.

Váš lekár vám predpíše dávku a liečebný režim, ktoré sú pre vás vhodné. Dávka tabliet Capecitabine Accord závisí od veľkosti povrchu vášho tela. Táto sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti. Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 250 mg/m² povrchu vášho tela a užíva sa dvakrát denne (ráno a večer). Ďalej sú uvedené dva príklady: Osoba, ktorej telesná hmotnosť je 64 kg a výška 1,64 m, má povrch tela 1,7 m² a má užívať štyri 500 mg tablety a jednu 150 mg tabletu dvakrát denne. Osoba, ktorej telesná hmotnosť je 80 kg a výška 1,80 m, má povrch tela 2,00 m² a má užívať päť 500 mg tabliet dvakrát denne.

Váš lekár vám povie, akú dávku máte užívať, kedy ju máte užívať a ako dlho ju máte užívať.

Váš lekár od vás môže požadovať, aby ste užívali kombináciu tabliet 150 mg a 500 mg pri každom podaní.

- Tablety užívajte **ráno a večer**, tak ako vám predpísal váš lekár.
- Tablety užívajte **do 30 minút po jedle** (raňajky a večera), **prehltnite ich vcelku a zapite vodou. Ak nemôžete prehltnúť tablety lieku Capecitabine Accord celé, povedzte to zdravotníckemu pracovníkovi.**
- Je dôležité, aby ste užili celú dávku lieku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Tablety Capecitabine Accord sa zvyčajne užívajú počas 14 dní, potom nasleduje 7-dňová prestávka (počas ktorej sa neužívajú žiadne tablety). Toto 21-dňové obdobie tvorí jeden liečebný cyklus.

V kombinácii s inými liekmi môže byť zvyčajná dávka pre dospelých nižšia ako 1 250 mg/m² telesného povrchu a možno budete musieť užívať tablety počas odlišného časového obdobia (napr. každý deň, bez prestávky).

Ak užijete viac Capecitabine Accord, ako máte

Ak užijete viac Capecitabínu Accord, ako máte, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára.

Ak užijete oveľa viac kapecitabínu, ako by ste mali, môžu sa u vás prejavovať nasledujúce vedľajšie účinky: nutkanie na vracanie alebo vracanie, hnačka, zápal alebo vredy na čreve alebo v ústach, bolesť alebo krvácanie do žalúdka alebo čriev alebo útlm kostnej drene (znížená tvorba niektorých typov krvných buniek). Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Capecitabine Accord

Neužívajte vynechanú dávku a neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neužívajte dvojité dávky, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho pokračujte v pravidelnom režime dávkovania a obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Capecitabine Accord

V dôsledku ukončenia liečby kapecitabínom nedochádza k nežiaducim účinkom. Ak užívate lieky s obsahom kumarínu proti zrážanlivosti krvi (antikoagulanty) (napríklad lieky obsahujúce fenpropion), pri ukončení liečby kapecitabínom vám možno bude musieť váš lekár upraviť dávku antikoagulantu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

PRESTAŇTE ihneď užívať Capecitabine Accord a vyhľadajte svojho lekára, ak u seba spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- **Hnačka:** ak máte 4 alebo viac stolíc za deň oproti vášmu normálnemu počtu alebo ak máte ešte hnačku v noci.
- **Vracanie:** ak vraciate viac ako raz za 24 hodín.
- **Nevoľnosť:** ak stratíte chuť do jedla, pričom váš denný príjem stravy je oveľa nižší ako zvyčajne.
- **Stomatitída:** ak máte bolesti, sčervenanie alebo vriedky v ústnej dutine a/alebo v hrdle.
- **Kožná reakcia na nohách a rukách:** ak máte bolesti, opuch, začervenanie alebo mravčenie dlaní alebo nôh.
- **Horúčkavosť:** ak máte horúčku 38 °C alebo vyššiu, alebo iné príznaky infekcie.
- **Infekcia:** ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie spôsobenej baktériami alebo vírusom, alebo inými organizmami.
- **Bolesť v hrudníku:** ak sa u vás vyskytne bolesť v strede hrudníka, zvlášť pri námahe.
- **Stevensov-Johnsonov syndróm:** ak sa u vás objavia bolestivé červené alebo purpurové vyrážky, ktoré sa šíria, pľuzgiere a/alebo sa začínajú objavovať iné lézie na sliznici (napr. v ústach a na perách), a to najmä ak ste mali predtým citlivosť na svetlo, infekcie dýchacích ciest (napr. bronchitída) a/alebo horúčku.
-
- **Angioedém:** Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov – môžete potrebovať bezodkladné lekárske ošetrovanie: opuch, najmä na tvári, perách, jazyku alebo hrdle spôsobujúci ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní, svrbenie a vyrážky. Môže to byť prejav angioedému.

Ak sa tieto vedľajšie účinky včas rozpoznajú, zvyčajne sa zmiernia v priebehu 2 - 3 dní od prerušenia liečby. Ak však budú naďalej pretrvávajúť, musíte okamžite vyhľadať svojho lekára. Váš lekár vám môže opäť predpísať liečbu nižšou dávkou lieku.

Ak sa počas prvého cyklu liečby vyskytne závažný zápal ústnej sliznice (bolesť v ústach a/alebo krku), zápal sliznice, hnačka, zníženie hladiny bielych krviniek (zvýšené riziko infekcií) alebo poškodenie nervov, môže to byť dôsledok nedostatku DPD (pozri časť 2: Upozornenia a opatrenia).

Kožné reakcie na rukách a nohách môžu viesť k vymiznutiu odtlačkov prstov, čo môže znemožniť vašu identifikáciu pri snímaní odtlačkov prstov.

Okrem uvedeného vyššie, keď sa capecitabín používa samostatne, veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb, sú:

- bolesti brucha,
- vyrážka, suchá alebo svrbivá pokožka,
- únava,
- strata chuti do jedla (anorexia).

Tieto vedľajšie účinky sa môžu zhoršiť, preto je dôležité, **aby ste vždy ihneď vyhľadali svojho lekára**, ak spozorujete vedľajší účinok. Váš lekár vás poučí, ako znížiť dávku, a/alebo dočasne preruší liečbu tabletami Capecitabine Accord. Týmto sa môže znížiť pravdepodobnosť pokračovania alebo zhoršenia vedľajšieho účinku.

Ďalšími vedľajšími účinkami sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 liečených pacientov) zahŕňajú:

- zníženie počtu bielych krviniek alebo červených krviniek (zistené na základe vyšetrení),
- odvodnenie organizmu, úbytok telesnej hmotnosti,
- nespavosť (insomnia), depresiu,
- bolesti hlavy, ospalosť, závrat, nezvyčajnú citlivosť kože (necitlivosť alebo mravčenie), zmeny chuti,
- podráždenie očí, zvýšené slzenie, sčervenanie očí (konjunktivitída),
- zápal žíl (tromboflebitída),
- dýchavičnosť, krvácanie z nosa, kašeľ, nádchu,
- opar na perách alebo iné herpetické infekcie,
- infekciu pľúc alebo dýchacích ciest (napr. zápal pľúc alebo priedušiek),
- krvácanie z čriev, zápchu, bolesti v oblasti brušnej dutiny, poruchy trávenia, vetry, sucho v ústach,
- kožnú vyrážku, vypadávanie vlasov (alopécia), sčervenanie kože, suchú kožu, svrbenie (pruritus), zmenu sfarbenia kože, odlupovanie kože, zápal kože, ochorenia nechtov,
- bolesti kĺbov alebo končatín, hrudníka alebo chrbta,
- horúčku (zimnica), opúchanie končatín, pocit choroby,
- problémy s funkciou pečene (zistené na základe vyšetrenia krvi) a zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi (vylučovaného pečeňou).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 liečených pacientov) zahŕňajú:

- infekciu krvi, infekciu močových ciest, infekciu kože, infekcie nosa a hrdla, plesňové (hubové) infekcie (aj v ústach), chrípku, zápal žalúdka a tenkého čreva, hnisavý zápal zuba,
- hrčky pod kožou (tukový nádor, lipóm),
- znížený počet krvných buniek vrátane krvných doštičiek, riedku krv (zistené z vyšetrenia krvi),
- alergiu,
- cukrovku, pokles hladiny draslíka v krvi, podvyživenosť, zvýšenú hladinu triglyceridov (druh tukov) v krvi,
- stavy zmätenosti, záchvaty paniky, depresívnu náladu, zníženú chuť na sex (libido),
- ťažkosti s rozprávaním, zhoršenie pamäte, stratu koordinácie (zosúladenia) pohybov, poruchu rovnováhy, mdloby, poškodenie nervov (neuropatia) a problémy s vnímaním,
- rozmazané alebo dvojité videnie,

- stratu rovnováhy, bolesť uší,
- nepravidelný srdcový rytmus a búšenie srdca (arytmie), bolesť na hrudníku a srdcový záchvat (infarkt),
- krvné zrazeniny v hlbokých cievach, vysoký alebo nízky krvný tlak, návaly horúčavy, studené končatiny, purpurové škvrny na koži,
- krvné zrazeniny v pľúcnych cievach (pľúcna embólia), zlyhávanie pľúc, vykašliavanie krvi, astma, dýchavičnosť pri telesnej námahe,
- zápchu, hromadenie tekutiny v brucha, zápal tenkého alebo hrubého čreva, žalúdka alebo pažeráka, bolesť v dolnej časti brucha, zažívacie ťažkosti, pálenie záhy (spätňý chod potravy zo žalúdka), krv v stolici,
- žltacku (zožltnutie kože a očí),
- kožné vredy a pľuzgiere, reakciu kože na slnečné svetlo, červenanie dlaní, opuch alebo bolesť v oblasti tváre,
- opúchanie alebo tuhnutie kĺbov, bolesť kostí, svalovú slabosť alebo stuhnutosť svalov,
- hromadenie tekutiny v obličkách, častejšie močenie v noci, únik moču, krv v moči, zvýšenú hladinu krvného kreatinínu (príznak poruchy činnosti obličiek),
- nezvyčajné krvácanie z pošvy,
- opuchy (edémy), zimnicu a stuhnutosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) zahŕňajú:

- zúženie alebo upchatie slzných kanálikov (stenózy slzných kanálikov),
- zlyhanie pečene,
- zápal vedúci k dysfunkcii alebo obštrukcii sekrécie žlče (cholestatickú hepatitídu),
- určité zmeny v elektrokardiograme (predĺženie QT intervalu),
- niektoré druhy arytmií (vrátane fibrilácie komôr, torsade de pointes a bradykardie),
- zápal oka spôsobujúci bolesť oka a prípadne problémy so zrakom,
- zápal kože, ktorý má za následok červené šupinaté škvrny, spôsobené poruchou imunitného systému,
- opuch, najmä na tvári, perách, jazyku alebo hrdle, svrbenie a vyrážky (angioedém).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) zahŕňajú:

- závažnú kožnú reakciu ako je kožná vyrážka, tvorba vredov a pľuzgierov, ktoré môžu zahŕňať vredy v ústach, v nose, na pohlavných orgánoch, na rukách, nohách a na sliznici očí (červené a opuchnuté oči).

Niektoré z týchto vedľajších účinkov sa vyskytujú častejšie, keď sa kapecitabín používa s inými liekmi na liečbu rakoviny. Medzi ďalšie vedľajšie účinky v takomto prípade patria nasledujúce účinky:

Časté vedľajšie účinky (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 liečených pacientov) zahŕňajú:

- pokles hladiny sodíka, horčika alebo vápnika, zvýšenie hladiny cukru v krvi,
- bolesti nervov,
- zvonenie alebo bzučanie v ušiach (tinitus), stratu sluchu,
- zápal žíl,
- čkanie, zmena hlasu,
- bolesti alebo zmenená/nezvyčajná citlivosť v ústach, bolesti čeluste,
- potenie, nočné potenie,
- svalové kŕče,
- ťažkosti s močením, krv alebo bielkoviny v moči,
- tvorbu modrín alebo reakciu v mieste vpichu (spôsobené liekmi podanými injekciou podavňými v tom istom čase).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného**

systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Capecitabine Accord

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP.

Hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

PVC/PVdC-hliníkové blistre (perforované s jednotlivými dávkami)

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Capecitabine Accord obsahuje

Liečivo je kapecitabín.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kapecitabínu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: bezvodá laktóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát.

Obal tablety (150 mg): hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý, červený oxid železitý (E172), mastenec.

Obal tablety (300 mg): hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastenec.

Obal tablety (500 mg): hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý, červený oxid železitý (E172), mastenec.

Ako vyzerá Capecitabine Accord a obsah balenia

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

Capecitabine Accord 300 mg filmom obalené tablety sú biele až špinavobiele filmom obalené obojstrannevypuklé tablety podlhovastého tvaru s dĺžkou 14,6 mm a šírkou 6,7 mm a s označením „300“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

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

Liek Capecitabine Accord je k dispozícii v blistrových baleniach obsahujúcich 30, 60 alebo 120 filmom potáhaných tabliet alebo v perforovaných blistrových baleniach s jednotlivými dávkami obsahujúcich 30 x 1, 60 x 1 alebo 120 x 1 filmom potáhanú tabletu.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

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

PRÍLOHA IV

VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre kapecitabín dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Výbor PRAC dospel k záveru, že vzhľadom na dostupné údaje z literatúry, ktoré ukazujú, že zhoršená funkcia obličiek je spojená so zvýšenými hladinami uracilu v krvi, čo by mohlo viesť k nesprávnej diagnóze nedostatku DPD a následne k podaniu nedostatočnej dávky kapecitabínu, je potrebné zodpovedajúcim spôsobom zmeniť a doplniť informácie o lieku pre lieky obsahujúce kapecitabín.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kapecitabín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kapecitabín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.