

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety
Ecansya 300 mg filmom obalené tablety
Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7 mg laktózy.

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kapecitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg laktózy.

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety

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

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety

Tablety sú bikonvexné tablety bielej až takmer bielej farby, podlhovastého tvaru, s dĺžkou 14,6 mm a šírkou 6,7 mm, s označením „300“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

Tablety sú bikonvexné tablety broskyňovej farby, 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

Ecansya je indikovaná na liečbu:

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

- ako liek prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka v kombinácii s režimom na báze platiny (pozri časť 5.1).
- v kombinácii s docetaxelom (pozri časť 5.1) na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie. Predošlá liečba mala obsahovať antracyklín.
- ako monoterapia pacientom s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní taxánov a antracyklínov alebo pacientom, u ktorých nie je indikovaná ďalšia liečba antracyklínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kapecitabín 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 Ecansye 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 začiatková 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 celkovo 6 mesiacov.

Kombinovaná liečba

Karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm a karcinóm žalúdka

V kombinovanej liečbe sa má odporúčaná začiatková 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 začiatková dávka 800 mg/m², ak sa podáva dvakrát denne počas 14 dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby v kombinácii s irinotekanom v dávke 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 začiatková 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 Ecansye

Tabuľka 1 Výpočty štandardnej a zníženej dávky kapecitabínu na základe plochy povrchu tela pre začiatočnú 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 začiatočnú 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 znižovania alebo bez prerušenia liečby. Pacienti, ktorí užívajú kapecitabín sa majú informovať, aby ihneď prerušili liečbu, ak sa u nich vyskytne stredne závažná alebo závažná toxicita. Dávky kapecitabínu, ktoré sa vynechajú pre prejavy toxicity, sa nenahrádzajú. Pri známkach toxicity sa odporúčajú nasledovné úpravy dávkovania:

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

Stupne toxicity*	Zmena dávok počas liečebného cyklu	Úprava dávkovania pre nasledujúci cyklus/dávku (% začiatkovej dávky)
• <i>Stupeň 1</i>	Udržovať hladinu dávky	Udržovať hladinu dávky
• <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	Liečbu ukončiť natrvalo	Neaplikovateľné
• <i>Stupeň 4</i>		
– prvý výskyt	Liečbu ukončiť natrvalo <i>alebo</i> 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 ukončiť natrvalo	Neaplikovateľné

* Podľa všeobecne používaných kritérií toxicity (verzia 1) Skupiny pre klinické štúdie Národného onkologického ústavu v Kanade (NCIC CTG) alebo všeobecne používaných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE) Programu hodnotiaceho liečbu rakoviny, Národného onkologického ústavu v USA, verzia 4.0. Syndróm „ruka-noha“ 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 kapecitabínu alebo iného lieku (liekov), má sa prerušiť podávanie celej liečby až do času, kedy sa môže obnoviť liečba všetkými liekmi.

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

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

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 látkami

Keď sa kapecitabín používa kontinuálne v kombinácii s inými látkami, úpravy dávkovania kvôli prejavom toxicity sa majú robiť podľa vyššie uvedenej tabuľky 3 pre kapecitabín a podľa príslušného

súhrnu charakteristických vlastností iného lieku (liekov).

Úpravy dávkovania u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

Kapecitabín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu < 30 ml/min [Cockcroft a Gault]). Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu $30 - 50$ ml/min) je vyšší ako v celkovej populácii. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby sa odporúča znížiť úvodnú dávku na 75 % úvodnej dávky $1\,250$ mg/m². U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby sa nevyžaduje zníženie dávky, ak začiatková dávka bola $1\,000$ mg/m². Začiatková dávka sa nemá meniť u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (východisková hodnota klírensu kreatinínu $51 - 80$ ml/min). Ak sa u pacienta počas liečby vyskytne nežiaduci účinok 2., 3. alebo 4. stupňa, je potrebné ho starostlivo sledovať, odporúča sa urýchlene prerušiť liečbu a ďalšiu dávku upraviť podľa tabuľky 3 uvedenej vyššie. Ak počas liečby vypočítaná hodnota klírensu kreatinínu klesne pod hodnotu 30 ml/min, liečba Ecansyou sa má ukončiť. Odporúčania k úprave dávkovania pri poruche funkcie obličiek platia pre monoterapiu aj pre kombinovanú liečbu (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 v indikáciách karcinóm hrubého čreva, kolorektálny karcinóm, karcinóm žalúdka a prsníka nie je relevantné u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Tablety Ecansya sa majú prehltnúť celé s vodou, do 30 minút po jedle.

Tablety Ecansya sa nemajú drviť ani deliť.

4.3 Kontraindikácie

- Anamnéza ťažkých a neočakávaných reakcií na liečbu fluórpyrimidínmi,
- Precitlivenosť na kapecitabín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo fluóruracil,
- Známy úplný nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD) (pozri časť 4.4),
- Počas gravidity a dojčenia,
- Pacienti so závažnou leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou,
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene,

- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min),
- Nedávna alebo súbežná liečba brivudínom (pozri časti 4.4 a 4.5 pre liekové interakcie),
- 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 obmedzujú 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“ (známy tiež ako kožná reakcia na ruke a nohe alebo palmárno-plantárna erytrodyzestézia alebo akralný erytém navodený chemoterapiou).

1. stupeň syndrómu „ruka-noha“ sa definuje ako necitlivosť, dyzestézia/parestézia, mravčenie, 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/alebo 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 dexpanthenol je účinný v profylaxii syndrómu „ruka-noha“ u pacientov liečených Ecansyou.

Kardiotoxicita

Liečbu fluórpyrimidínmi sprevádzali kardiotoxické prejavy vrátane infarktu myokardu, angíny pectoris, arytmií, kardiogénneho šoku, náhlejši 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), angína pectoris, infarkt myokardu, srdcové zlyhanie a kardiomyopatia. U pacientov s anamnézou závažného ochorenia srdca,

arytmií a angíny pectoris sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.8).

Hypo- alebo hyperkalcémia

Počas liečby kapecitabínom sa vyskytli prípady hypokalcémie alebo hyperkalcémie. U pacientov s existujúcou hypokalcémiou alebo hyperkalcémiou sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.8).

Ochorenia centrálnneho alebo periférneho nervového systému

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

Diabetes mellitus alebo poruchy elektrolytov

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

Antikoagulácia kumarínovými derivátmi

V interakčnej štúdii s jednorazovými dávkami warfarínu došlo k signifikantnému zvýšeniu (+ 57 %) priemerných hodnôt AUC S-warfarínu. Tieto výsledky naznačujú interakciu, pravdepodobne vďaka inhibícii izoenzymového systému cytochrómu P450 2C9 kapecitabínom. Pacienti liečení súbežne 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.

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Nedostatok dihydropyrimidín dehydrogenázy (DPD)

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

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

Úplný nedostatok DPD

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

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

Pretože tento liek obsahuje laktózu ako pomocnú látku, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tablety Ecansya sa nemajú drviť ani deliť. V prípade, že je pacient alebo opatrovateľ vystavený drveným alebo rozdeleným Ecansya tabletám, môžu sa objaviť 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 antikoagulanciá

U pacientov, ktorí užívajú kapecitabín súbežne 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 súbežne 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 nožnej nižšej účinnosti 5-FU. Alopurinol sa nemá podávať súbežne 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

Ecansya je počas gravidity kontraindikovaná. Ženy vo fertilnom veku sa musia poučiť o nutnosti vyhnúť sa otehotneniu 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 teratogenite. Tieto poznatky patria medzi očakávané účinky derivátov fluórpyrimidínu. Kapecitabín je počas gravidity kontraindikovaný.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kapecitabín vylučuje do materského mlieka u ľudí. 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 Ecansyi a vplyve na fertilitu. Do pivotných štúdií s Ecansyou 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

Ecansya 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 v časti 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 poruchou funkcie obličiek a trombóza/embólia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

ADR, ktoré skúšajúci lekári dávali do mozgnej, pravdepodobnej alebo nepriamej súvislosti s podávaním kapecitabínu, sú uvedené v tabuľke 4 pre kapecitabín podávaný v monoterapii a v tabuľke 5 pre kapecitabín podávaný v kombinácii s rôznymi chemoterapeutickými režimami pri viacerých indikáciách. Na označenie výskytu ADR sa používajú nasledovné kategórie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Výskyt ADR je v každej skupine usporiadaný v poradí klesajúcej závažnosti.

Monoterapia kapecitabínom

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

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

Telový systém	Veľmi časté <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 <i>(skúsenosti po uvedení lieku na trh)</i>
<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 maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných 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, hypokalémia, porucha chuti do jedla, malnutícia, hypertriglyceridémia	
<i>Psychické poruchy</i>	-	Nespavosť, depresia	Stavy zmätenosti, záchvaty paniky, depresívna nálada, znížené libido	
<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)

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 <i>(skúsenosti po uvedení lieku na trh)</i>
<i>Poruchy oka</i>	-	Zvýšené slzenie, konjunktivitída a, podráždenie očí	Znížená zraková ostrosť, diplopia	Stenóza slzného kanálíka (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 hlbkových 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	
<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	

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 <i>(skúsenosti po uvedení lieku na trh)</i>
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	-	Hyperbilirubiniemia, 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	Pluzgiere, 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	
<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 5 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 4). 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 liekom (napr. periférna senzorická neuropatia pri docetaxele alebo oxaliplatine, hypertenzia pozorovaná pri bevacizumabe); ich zhoršenie spôsobené liečbou kapecitabínom však nie je možné vylúčiť.

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

Telový systém	Veľmi časté <i>Všetky stupne</i>	Časté <i>Všetky stupne</i>	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>	-	Precitlivosť	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Znížená chuť do jedla	Hypokaliémia, hyponatriémia, hypomagneziémia, hypokalciémia, hyperglykémia	
<i>Psychické poruchy</i>	-	Porucha spánku, úzkosť	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Parestézia, dyzestézia, periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia, bolesť hlavy	Neurotoxická, tremor, neuralgia, reakcia z precitlivosti, 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	

Telový systém	Veľmi časté <i>Všetky stupne</i>	Časté <i>Všetky stupne</i>	Zriedkavé/ veľmi zriedkavé (skúsenosti po uvedení lieku na trh)
<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	
<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 (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 % IS 201, 288) od začiatku liečby kapecitabínom. Nasledujúce premenné boli vo všetkých štúdiách štatisticky významne spojené so zvýšeným rizikom objavenia sa HFS: stúpajúca začiatočná dávka kapecitabínu (v gramoch), klesajúca kumulatívna dávka kapecitabínu (0,1*kg), stúpajúca relatívna dávková intenzita v prvých 6 týždňoch, stúpajúce trvanie liečby v rámci klinickej štúdie (v týždňoch), stúpajúci vek (v prírastkoch 10 rokov), ženské pohlavie, a dobrý ECOG výkonnostný stav na začiatku (0 verzus ≥ 1).

Hnačka (pozri časť 4.4)

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

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

V prípade expozície rozdrveným alebo rozdeleným 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.

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Akútne predávkovanie sa prejavuje nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, mukozitídou, podráždením gastrointestinálneho traktu, krvácaním do zažívacieho traktu a útlmom kostnej drene.

Liečba

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: cytostatikum, antimetabolit, 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 1 987 pacientov randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasledovala týždňová prestávka; liek sa podával v trojtýždňových cykloch počas 24 týždňov) alebo 5-FU plus leukovorín (režim kliniky Mayo: 20 mg/m² intravenózne leukovorín, potom 425 mg/m² bolus 5-FU intravenózne, od 1. do 5. dňa, každých 28 dní počas 24 týždňov). Kapecitabín bol prinajmenšom ekvivalentný intravenóznemu 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 % IS = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), čo sa premieta do 13 %-ného zníženia rizika úmrtia. Miera 5-ročného OS bola 78 % pri XELOXe oproti 74 % pri 5-FU/LV. Údaje o účinnosti vychádzajú zo stredného času pozorovania 59 mesiacov so zreteľom na OS a 57 mesiacov so zreteľom na DFS. V ITT populácii bol počet pacientov, ktorí ukončili účasť v štúdii kvôli nežiaducim účinkom vyšší v skupine s kombinovanou liečbou XELOX (21 %) v porovnaní so skupinou liečenou monoterapiou 5-FU/LV (9 %).

Monoterapia kapecitabínom pri metastatickom kolorektálnom karcinóme

Údaje získané v dvoch multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách III. fázy (SO14695; SO14796) s rovnakým dizajnom podporujú podávanie kapecitabínu v liečbe prvej

linie 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 bolus 5-FU intravenózne, v dávke 425 mg/m² na 1. a 5. deň; každých 28 dní). V celej randomizovanej populácii sa celková objektívna odpoveď na liečbu (podľa hodnotenia skúšajúceho) zaznamenala u 25,7 % (kapecitabín) v porovnaní s 16,7 % (Mayo režim); $p < 0,0002$. Stredná doba do progresie ochorenia bola 140 dní (kapecitabín), v porovnaní so 144 dňami (Mayo režim). Stredná doba prežívania bola 392 dní (kapecitabín), v porovnaní s 391 dňami (Mayo režim). V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje vyplývajúce z porovnania monoterapie kapecitabínom a kombinovaných režimov prvej línie pri liečbe kolorektálneho karcinómu.

Kombinovaná terapia pri liečbe prvej línie metastatického kolorektálneho karcinómu

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

Tabuľka 6 Liečebné režimy v štúdiu NO16966 (mCRC)

	Liečba	Začiatková dávka	Schéma
FOLFOX-4 alebo FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatina	85 mg/m ² intravenózne 2 hod.	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 2 týždne Leukovorín v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne 5-fluóruracil intravenózne bolus/infúzia, obidve v 1. a 2. deň, raz za 2 týždne
	Leukovorín 5-fluóruracil	200 mg/m ² intravenózne 2 hod. 400 mg/m ² intravenózne bolus, po ktorom nasledovalo 600 mg/m ² intravenózne 22 hod.	
	Placebo alebo bevacizumab	5 mg/kg intravenózne 30 - 90 min.	1. deň, pred FOLFOX-4, raz za 2 týždne
XELOX alebo XELOX+ bevacizumab	Oxaliplatina	130 mg/m ² intravenózne 2 hod.	Oxaliplatina v 1. deň, raz za 3 týždne Kapecitabín perorálne dvakrát denne počas 2 týždňov (po ktorých nasledovala 1-týždňová prestávka)
	Kapecitabín	1000 mg/m ² perorálne dvakrát denne	
	Placebo alebo bevacizumab	7,5 mg/kg intravenózne 30 - 90 min.	1. deň, pred XELOX, raz za 3 týždne
5-fluóruracil: intravenózne bolus podaný ihneď po leukovoríne			

Pri celkovom porovnaní sa preukázalo, že v skupinách, ktoré dostávali XELOX nebola liečba menej účinná oproti skupinám, ktoré dostávali FOLFOX-4, a to z hľadiska prežívania bez progresie ochorenia v populácii vhodných pacientov a v populácii všetkých randomizovaných (intent-to-treat) pacientov (pozri tabuľku 7). Výsledky svedčia o tom, že XELOX je rovnako účinný ako FOLFOX-4, a to z hľadiska celkového prežívania (pozri tabuľku 7). Porovnanie XELOX plus bevacizumab oproti FOLFOX-4 plus bevacizumab bolo vopred špecifikovanou exploračnou analýzou. V tomto porovnaní liečebných podskupín bol XELOX plus bevacizumab podobný ako FOLFOX-4 plus bevacizumab, a to z hľadiska 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 7. 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 7 Hlavné výsledky účinnosti z analýzy posudzujúcej noninferioritu v štúdií NO16966

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

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

V randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdií III.fázy (CAIRO) bol študovaný účinok použitia kapecitabínu v začiatkovej 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 línii liečby, irinotekanu (350 mg/m² v 1. deň) ako lieku druhej línii liečby a kombinácie kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² v 1. deň) ako liekov tretej línii 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 línii liečby a kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) plus oxaliplatiny (130 mg/m² v 1. deň) ako liekov druhej línii 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 línii 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 štúdií (BICC-C) boli pacienti randomizovaní na nezaslepené prijatie FOLFIRI (n = 144), na bolus 5-FU (mFOLFOX) (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 mFOLFOX (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 mFOL (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 štúdií 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 excesívny výskyt hnačky u pacientov liečených režimom XELIRI (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

V štúdií, 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 (skupina A $n = 167$) alebo s XELIRI plus bevacizumab (skupina B, $n = 166$). Pre skupinu B 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 začiatkovej 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 štúdií počas 26,2 mesiacov boli zaznamenané odpovede na liečbu tak ako je uvedené nižšie.

Tabuľka 8 Hlavné výsledky účinnosti v štúdií AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> <i>(ITT: N = 127)</i>	<i>Modifikovaný XELIRI + bevacizumab</i> <i>(ITT: N = 120)</i>	<i>Miera rizika</i> <i>95 % IS</i> <i>P hodnota</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>
Medián celkového prežívania			
ITT	24,4 mesiacov	25,5 mesiacov	0,90
95 % IS	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19
			P = 0,45

Kombinovaná terapia v druhej linii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

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

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

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

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

Pokročilý karcinóm žalúdka

Údaje z multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy skúmajúcej pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka podporujú použitie kapecitabínu ako lieku prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (ML17032). V tejto štúdii bolo 160 pacientov randomizovaných na liečbu kapecitabínom (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby) a cisplatinou (80 mg/m² formou 2 hodiny trvajúcej infúzie, raz za 3 týždne). Celkom 156 pacientov bolo randomizovaných na liečbu 5-FU (800 mg/m² denne, kontinuálna infúzia v 1. až 5. deň, raz za 3 týždne) a cisplatinou (80 mg/m² formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne). Kapecitabín v kombinácii s cisplatinou nebol menej účinný ako 5-FU v kombinácii s cisplatinou z hľadiska 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 oxaliplatinu s cisplatinou u pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka podporujú použitie kapecitabínu ako lieku prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (REAL-2). V tejto štúdii bolo v 2 x 2 faktorovom dizajne 1 002 pacientov randomizovaných do jedného z nasledujúcich 4 ramien:

- ECF: epirubicín (50 mg/m² podávaných formou bolusu v 1. deň, raz za 3 týždne), cisplatina (60 mg/m² podávaných formou 2 hodiny trvajúcej infúzie v 1. deň, raz za 3 týždne) a 5-FU (200 mg/m² podávaných denne formou kontinuálnej infúzie cez centrálny 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 používal v kombinácii s oxaliplatinou na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka. Klinické štúdie s kapecitabínom v monoterapii svedčia o tom, že kapecitabín vykazuje účinnosť pri pokročilom karcinóme žalúdka.

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

Karcinóm prsníka

Kombinovaná liečba lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu prsníka kapecitabínom a docetaxelom

Údaje z jednej multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie III. fázy podporujú použitie kapecitabínu v kombinácii s docetaxelom na liečbu pacientov s lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom prsníka po zlyhaní cytotoxickej chemoterapie zahrňujúcej antracyklín. V tejto štúdii sa randomizovalo 255 pacientov na liečbu kapecitabínom (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 2 týždňov, po ktorých nasledoval 1 týždeň bez liečby a docetaxelom, ktorý sa podal intravenóznou infúziou, ktorá trvala 1 hodinu v dávke 75 mg/m² raz za 3 týždne). 256 pacientov sa liečilo samotným docetaxelom (100 mg/m² v intravenózne infúzii trvajúcej 1 hodinu raz za 3 týždne). Prežitie bolo vyššie v skupine kapecitabín + docetaxel (p = 0,0126). Stredná doba prežitia bola 442 dní (kapecitabín + docetaxel), verzus 352 dní (docetaxel samotný). Celková objektívna odpoveď na liečbu

(podľa hodnotenia skúšajúceho) bola 41,6 % (kapecitabín + docetaxel), 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 pacientami, u ktorých sa syndróm HFS nevyvinul: medián celkového prežitia 1 100 dní (95 % IS 1 007; 1 200) verus 691 dní (95 % IS 638; 754), hazard ratio 0,61 (95 % IS 0,56; 0,66).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti kapecitabínu sa hodnotili v intervale dávok 502 - 3 514 mg/m² denne. Parametre kapecitabínu, 5'-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 pečenevej 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 4 x 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.

Porucha funkcie pečene v dôsledku metastáz v pečeni

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

Porucha funkcie obličiek

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

Starší pacienti

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

Jadro tablety

laktóza
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy
hypromelóza (E-5)
stearát horečnatý

Obal tablety

- *Ecansya 150 mg filmom obalené tablety*
hypromelóza (6cps)
mastenec
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

- *Ecansya 300 mg filmom obalené tablety*
hypromelóza (6cps)

mastenec
oxid titaničitý (E171)

- *Ecansya 500 mg filmom obalené tablety*
hypromelóza (6cps)
mastenec
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Al/Al blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

PVC/PVdC/Al blistre

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al alebo PVC/PVdC/Al blistre obsahujú 10 filmom obalených tabliet. Každé balenie obsahuje 30, 60 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety

- *Al/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/001

60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/002

120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/004

60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/005

120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety

- *Al/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/007
60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/008
120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/010
60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/011
120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

- *Al/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/013
60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/014
120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/Al blistre*

30 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/016
60 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/017
120 filmom obalených tabliet: EU/1/12/763/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríl 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. december 2016

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. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOENENIE 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. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety

kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/Al blistre

Uchovávať 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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Al/Al blistre

EU/1/12/763/001 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/002 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/003 120 filmom obalených tabliet

PVC/PVdC/Al blistre

EU/1/12/763/004 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/005 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/006 120 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ecansya 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety

viacjazyčný blister:

Ecansya 150 mg tablety

kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety

kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/Al blistre

Uchovávajúce 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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Al/Al blistre

EU/1/12/763/007 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/008 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/009 120 filmom obalených tabliet

PVC/PVdC/Al blistre

EU/1/12/763/010 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/011 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/012 120 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ecansya 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety

viacjazyčný blister:

Ecansya 300 mg tablety

kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

kapecitabín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg kapecitabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež laktózu.

Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/Al 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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Al/Al blistre

EU/1/12/763/013 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/014 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/015 120 filmom obalených tabliet

PVC/PVdC/Al blistre

EU/1/12/763/016 30 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/017 60 filmom obalených tabliet

EU/1/12/763/018 120 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ecansya 500 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety

viacjazyčný blister:

Ecansya 500 mg tablety

kapecitabín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ecansya 150 mg filmom obalené tablety
Ecansya 300 mg filmom obalené tablety
Ecansya 500 mg filmom obalené tablety
kapecitabín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať 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 prejavy 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. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ecansya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ecansyu
3. Ako užívať Ecansyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ecansyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ecansya a na čo sa používa

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

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

Ecansya sa môže používať buď samotná alebo v kombinácii s inými liekmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ecansyu

Neužívajte Ecansyu

- ak ste alergický na kapecitabín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Svojho lekára musíte informovať, ak máte alergiu alebo nadmernú reakciu na tento liek,
- ak ste v minulosti mali závažné reakcie na fluórpyrimidínovú liečbu (skupina liekov na nádory napr. fluóruracil),
- ak ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte kriticky nízke hodnoty bielych krviniek alebo krvných doštičiek (leukopénia, neutropénia alebo trombocytopenia),
- ak máte závažné problémy s pečeňou alebo s 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

Predtým, ako začnete užívať Ecansyu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- 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),
- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene,
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napríklad nepravidelný srdcový tep alebo bolesť na hrudníku, v čeľusti alebo v chrbte po fyzickej námahe a pre problémy spojené s tokom krvi do srdca),
- ak máte mozgové ochorenia (napríklad nádor, ktorý sa rozptyľuje do mozgu) alebo poškodenie nervu (neuropatia),
- ak máte poruchu rovnováhy vápnika (vidieť z krvných testov),
- ak máte cukrovku,
- ak nemôžete udržať v tele jedlo alebo vodu pre silnú nevoľnosť a vracanie,
- ak máte hnačku,
- ak ste alebo sa stávate dehydrovaný,
- ak máte nerovnováhu iónov v krvi (elektrolytová nerovnováha, vidieť z testov),
- ak máte v anamnéze problémy s očami, pretože môže byť potrebné zvláštne sledovanie vašich očí,
- ak 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 Ecansyu, 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 Ecansyu. 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 dospievajúci

Ecansya nie je indikovaná pre deti a dospievajúcich. Ecansyu nedávajte deťom a dospievajúcim.

Iné lieky a Ecansya

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky. 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 Ecansyu“.

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

- lieky proti dne (alopurinol),
- lieky proti zrážaniu krvi (kumarín, warfarín),
- lieky proti kŕčom alebo trasu (fentyoín),
- interferón alfa,
- rádioterapiu a niektoré lieky na liečbu nádorov (kyselina folinová, oxaliplatina, bevacizumab, cisplatina, irinotekan),
- lieky používané na liečbu nedostatku kyseliny listovej.

Ecansya a jedlo a nápoje

Ecansyu musíte užiť do 30 minút po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ecansyu nesmiete užívať, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná. Počas užívania Ecansye a 2 týždne po poslednej dávke nesmiete dojčiť.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ecansya môže u vás vyvolať závraty, nevoľnosť alebo únavu. Z toho dôvodu môže Ecansya ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ecansya obsahuje laktózu

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

3. Ako užívať Ecansyu

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.

Kaprecitabín môže predpisovať iba lekár, ktorý má skúsenosti s používaním liekov na liečbu nádorov.

Váš lekár vám predpíše dávku a liečebný režim, ktoré sú pre vás vhodné. Dávka Ecansye závisí od povrchu vášho tela. Ten sa vypočíta na základe vašej výšky a hmotnosti. Zvyčajná dávka pre dospelých je 1 250 mg/m² telesného povrchu 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, 300 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 vcelku a zapite vodou**. **Tablety nedrviť ani nedeľte. Ak nemôžete prehltnúť tablety Ecansye celé, povedzte to zdravotníckemu pracovníkovi.**
- Je dôležité, aby ste užili celú dávku lieku, ktorú vám predpísal váš lekár.

Tablety Ecansya 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 Ecansye, ako máte

Ak užijete viac Ecansye ako máte, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára pred užitím nasledujúcej dávky.

Môžete mať nasledujúce nežiaduce účinky, ak užijete viac kaprecitabínu, ako ste mali: pocit na vracanie alebo vracanie, hnačka, zápal alebo tvorba vredov v čreve alebo v ústach, bolesť alebo krvácanie z čreva alebo žalúdka alebo úbytok kostnej drene (zníženie určitých typov krvných buniek).

Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

Ak zabudnete užiť Ecansyu

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

Ak prestanete užívať Ecansyu

Po ukončení liečby kapecitabínom nedochádza k žiadnym vedľajším účinkom. Ak užívate kumarínové antikoagulancia (obsahujúce napríklad fenprokumon), ukončenie liečby kapecitabínom môže vyžadovať, aby vám lekár upravil dávkovanie antikoagulancia.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

PRESTAŇTE ihneď užívať Ecansyu 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.
- **Horúčka:** ak máte horúčku 38 °C alebo vyššiu.
- **Infekcia:** ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie spôsobenej baktériami alebo vírusmi, 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 rozširia, 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.
- **Nedostatok DPD:** ak máte zistený nedostatok enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza (DPD), ste vystavený zvýšenému riziku rýchleho nástupu toxicity a závažných, život ohrozujúcich alebo fatálnych vedľajších reakcií spôsobených Ecansyu (napr. stomatitída (zápal sliznice ústnej dutiny), zápal slizníc, hnačka, neutropénia (prudké zníženie počtu istého druhu bielych krviniek v krvi), neurotoxita (poškodenie až zánik nervových buniek)).
- **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 pretrvávať, 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 Ecansya užíva samostatne, veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb, sú:

- bolesť 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 Ecansyou. Týmto sa môže znížiť pravdepodobnosť pokračovania alebo zhoršenia vedľajšieho účinku.

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňajú:

- zníženie počtu bielych alebo červených krviniek (zistené z testov),
- dehydratáciu, stratu telesnej hmotnosti,
- nespavosť (insomniu), depresiu,
- bolesť hlavy, ospalosť, závrat, nezvyčajné pocity na koži (necitlivosť alebo pocit mravčenia), zmenu chuti,
- podráždenie očí, zvýšené slzenie, začervenanie oka (konjunktivitída),
- zápal žíl (tromboflebitída),
- dýchavičnosť, krvácanie z nosa, kašeľ, nádchu,
- opar na perách alebo iné herpesové infekcie,
- infekcie pľúc alebo dýchacieho ústrojenstva (napr. pneumóniu alebo bronchitídu),
- krvácanie z čreva, zápchu, bolesť v hornej časti brucha, zlé trávenie, vetry, sucho v ústach,
- kožnú vyrážku, vypadávanie vlasov (alopéciu), sčervenanie kože, suchú kožu, svrbenie (pruritus), zmenu sfarbenia kože, stratu kože, zápal kože, poruchy nechťov,
- bolesť kĺbov alebo končatín, hrudníka alebo chrbta,
- horúčku, opuch končatín, pocit choroby,
- problémy s funkciou pečene (zistené z krvných testov) a zvýšenie bilirubínu v krvi (vylučovaného pečňou).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) zahŕňajú:

- infekciu krvi, infekciu močových ciest, infekciu kože, infekcie nosa a hrdla, plesňové infekcie (vrátane tých v ústach), chrípku, gastroenteritídu, hnisanie zuba,
- hrčky pod kožou (lipóm),
- zníženie krvných buniek vrátane krvných doštičiek, zriedenie krvi (zistené z testov),
- alergiu,
- diabetes, zníženie draslíka v krvi, podvýživu, zvýšenie triglyceridov v krvi,
- stav zmätenosti, záchvaty paniky, depresívnu náladu, znížené libido,
- problém s rozprávaním, poruchy pamäte, stratu pohybovej koordinácie, poruchu rovnováhy, mdlobu, poruchu nervov (neuropatiu) a poruchu pociťov,
- rozmazané videnie alebo dvojité videnie,
- závrat, bolesť ucha,
- nepravidelný srdcový tep a búšenie srdca (arytmia), bolesť na hrudníku a srdcový záchvat (infarkt),
- krvné zrazeniny v hlbokých žilách, vysoký alebo nízky krvný tlak, návaly horúčavy, studené končatiny, purpurové škvrny na koži,
- krvné zrazeniny v žilách pľúc (pľúcnu embóliu), zlyhanie pľúc, vykašliavanie krvi, astmu, dýchavičnosť pri námahe,
- nepriechodnosť čriev, hromadenie tekutiny v bruchu, zápal tenkého alebo hrubého čreva, žalúdka alebo pažeráka, bolesť v podbrušku, bolesť brucha, pálenie záhy (reflux potravy zo žalúdka), krv v stolici,
- žltáčku (zožltnutie kože a očí),
- kožný vred a pľuzgier, reakciu kože na slnečné svetlo, sčervenanie dlaní, opuch alebo bolesť

- tváre,
- opuch kĺbov a stuhnutosť, bolesť kostí, svalovú slabosť alebo stuhnutosť,
- hromadenie tekutiny v obličkách, zvýšenú frekvenciu močenia počas noci, inkontinenciu, krv v moči, zvýšenie kreatinínu v krvi (známka dysfunkcie obličiek),
- nezvyčajné krvácanie z pošvy,
- opuch (edém), zimnicu a stuhnutosť.

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

- angioedém (opuch, najmä na tvári, perách, jazyku alebo hrdle, svrbenie a vyrážky),

Niektoré z týchto vedľajších účinkov sú častejšie, ak sa kapecitabín používa s inými liekmi na liečbu rakoviny. Ďalšie vedľajšie účinky pozorované pri takomto používaní sú nasledujúce:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zahŕňajú:

- zníženie sodíka, horčika alebo vápnika v krvi, zvýšenie cukru v krvi,
- bolesť nervov,
- zvonenie alebo bzučanie v ušiach (tinitus), stratu sluchu,
- zápal žíl,
- čkanie, zmenu hlasu,
- bolesť alebo zmenený/nezvyčajný pocit v ústach, bolesť čeľuste,
- potenie, nočné potenie,
- svalový spazmus,
- problémy pri močení, krv alebo bielkoviny v moči,
- poškodenie alebo reakcie v mieste podania injekcie (spôsobené liekmi podávanými injekciou v rovnakom čase).

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.

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).

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. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ecansyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení vonkajšieho obalu a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pre Al/Al blistre

Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

Pre PVC/PVdC/Al blistre

Uchovávajúte 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 Ecansya obsahuje

- Liečivo je kapecitabín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg, 300 mg alebo 500 mg kapecitabínu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú:
Jadro tablety
Laktóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza (E-5), mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý.
Obal tablety
Ecansya 150 mg filmom obalené tablety
Hypromelóza (6cps), oxid titaničitý (E171), žltý a červený oxid železitý (E172), mastenec.
Ecansya 300 mg filmom obalené tablety
Hypromelóza (6cps), oxid titaničitý (E171), mastenec.
Ecansya 500 mg filmom obalené tablety
Hypromelóza (6cps), oxid titaničitý (E171), žltý a červený oxid železitý (E172), mastenec.
Pozri časť 2 „Ecansya obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Ecansya a obsah balenia

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

Ecansya 300 mg filmom obalené tablety (tablety) sú obojstranne vypuklé tablety bielej až takmer bielej farby, podlhovastého tvaru, s dĺžkou 14,6 mm a šírkou 6,7 mm, s označením „300“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Ecansya 500 mg filmom obalené tablety (tablety) sú obojstranne vypuklé tablety broskyňovej farby, podlhovastého tvaru, s dĺžkou 15,9 mm a šírkou 8,4 mm, s označením „500“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Ecansya je dostupná v blistroch (Al/Al alebo PVC/PVdC-Al) s obsahom 30, 60 alebo 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62(BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Táto písomná informácia 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.