

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeloda 150 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

150 mg capecitabinum.

Pomocná látka: 15,6 mg bezvodé laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Potahované bikonvexní tablety světle broskvové barvy oválného tvaru s vyznačeným nápisem '150' na jedné straně a 'Xeloda' na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xeloda je indikována k adjuvantní léčbě pacientů po operaci karcinomu tlustého střeva stadia III (stadia C podle Dukese) (viz bod 5.1).

Xeloda je indikována k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (viz bod 5.1).

Xeloda je indikována jako léčba první linie pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s režimem obsahujícím platinu (viz bod 5.1).

Xeloda je v kombinaci s docetaxelem (viz bod 5.1) indikována k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání cytotoxické chemoterapie. Předchozí terapie by měla zahrnovat antracyklin. Xeloda je dále indikována v monoterapii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Xeloda by měla být předepisována pouze kvalifikovaným lékařem, který má dostatečné zkušenosti s používáním protinádorových látek. Tablety přípravku Xeloda by se měly užívat během 30 minut po jídle, zapíjejí se vodou. V případě progresu onemocnění nebo netolerovatelné toxicity přípravku by měla být léčba přerušena. V tabulce 1 resp. v tabulce 2 je uveden výpočet standardní a snížené dávky, který vychází z plochy povrchu těla při úvodních dávkách přípravku Xeloda 1250 mg/m² a 1000 mg/m².

Doporučené dávkování (viz bod 5.1):

Monoterapie

Karcinom tlustého střeva, konečníku a karcinom prsu

Při samostatném podávání přípravku Xeloda v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva, v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu nebo lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu je doporučena úvodní dávka 1250 mg/m² užívaná dvakrát denně (ráno a večer; to odpovídá

celkové denní dávce 2500 mg/m²) po dobu 14 dnů s následující 7denní přestávkou bez podávání přípravku. Při adjuvantní léčbě pacientů s karcinomem tlustého střeva ve stádiu III se doporučuje délka léčby 6 měsíců.

Kombinační léčba

Kolorektální karcinom a karcinom žaludku

Při kombinační léčbě by doporučená úvodní dávka přípravku Xeloda měla být snížena na 800 – 1000 mg/m² při podávání 2x denně po dobu 14 dnů s následnou přestávkou 7 dní nebo na 625 mg/m² dvakrát denně při kontinuálním podávání (viz bod 5.1). Přidání biologických léků do kombinačního režimu úvodní dávku Xelody neovlivňuje. Podle souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu by u pacientů užívajících přípravek Xeloda v kombinaci s cisplatinou měla být před zahájením léčby cisplatinou podána premedikace k udržení odpovídající hydratace a premedikace antiemetiky.

Karcinom prsu

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

Výpočet dávky přípravku Xeloda

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

	Dávka 1250 mg/m ² (dvakrát denně)				
	Plná dávka 1250 mg/m ²	Počet 150 mg tablet a/nebo 500 mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)		Snížená dávka (75 %) 950 mg/m ²	Snížená dávka (50 %) 625 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Podávaná dávka (mg)	150 mg	500 mg	Podávaná dávka (mg)	Podávaná dávka (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

	Dávka 1000 mg/m ² (dvakrát denně)				
	Plná dávka 1000 mg/m ²	Počet 150 mg tablet a/nebo 500 mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)		Snížená dávka (75 %) 750 mg/m ²	Snížená dávka (50 %) 500 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Podávaná dávka (mg)	150 mg	500 mg	Podávaná dávka (mg)	Podávaná dávka (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Úprava dávkování během léčby:

Obecně

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

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

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

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

*Dle Obecných kritérií toxicity Skupiny klinických studií Národního institutu Kanady pro zhoubné nádory (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria) (verze 1) nebo dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod programu hodnocení nádorové léčby Amerického národního institutu pro zhoubné nádory (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verze 3. Plantopalmární erytrodysestézie ("hand-foot" syndrom) a hyperbilirubinémie viz bod 4.4.

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

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je přípravek Xeloda užíván v kombinaci s dalšími přípravky v třítydenním cyklu:

Jestliže je přípravek Xeloda užíván v kombinaci s dalšími přípravky v třítydenním cyklu, měla by být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3, pokud jde o přípravek Xeloda, a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další přípravek (přípravky).

V případě, kdy je na začátku léčebného cyklu indikováno odložení léčby přípravkem Xeloda nebo se odložení léčby týká dalšího přípravku (dalších přípravků), mělo by být odloženo podávání všech léčiv až do doby, dokud nejsou splněny požadavky ke znovuzahájení léčby všemi přípravky

Pokud se v průběhu léčebného cyklu projeví toxicita, která podle ošetřujícího lékaře není způsobena přípravkem Xeloda, je možno v léčbě přípravkem Xeloda pokračovat a dávku dalšího přípravku upravit v souladu s příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

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

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je přípravek Xeloda užíván kontinuálně v kombinaci s dalšími přípravky:

Jestliže je přípravek Xeloda užíván nepřetržitě v kombinaci s dalšími přípravky, měla by být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3, pokud jde o přípravek Xeloda, a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další přípravek (přípravky).

Úprava dávkování u zvláštních skupin pacientů:

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

Renální poškození: Xeloda je kontraindikována u pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu méně než 30 ml/min [Crockroft a Gault] před zahájením léčby). U pacientů se středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min před zahájením léčby) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně zvýšena ve srovnání s celkovou populací. U pacientů s renálním poškozením středního stupně před zahájením léčby se doporučuje snížení úvodní dávky na 75 % z úvodní dávky 1250 mg/m². Při úvodní dávce 1000 mg/m² není u pacientů se středně závažným renálním poškozením před zahájením léčby nutná redukce dávky. U pacientů s mírným renálním poškozením (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min před zahájením léčby) se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky. Pokud dojde u pacientů v průběhu léčby k rozvoji nežádoucích účinků 2., 3. nebo 4. stupně, je nutná pečlivá monitorace a okamžité přerušování léčby s následnou úpravou dávek podle výše uvedené tabulky 3. Pokud vypočtená clearance kreatininu v průběhu léčby klesne pod hodnotu 30 ml/min, měla by být léčba Xelodou ukončena. Tato doporučení úpravy dávkování při renálním poškození platí jak pro monoterapii, tak pro kombinovanou léčbu (viz též níže odstavec „Starší pacienti“).

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u děti (mladších 18 let).

Starší pacienti:

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

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

- *V kombinaci s docetaxelem:* u pacientů ve věku 60 let a starších byla zaznamenána zvýšená incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně vznikajících v souvislosti s léčbou a závažných nežádoucích účinků vznikajících v souvislosti s léčbou (viz bod 5.1). U pacientů ve věku 60 let a starších se doporučuje snížení počáteční dávky přípravku Xeloda na 75 % (950 mg/m² 2x denně). Pokud u pacientů ≥ 60 let léčených sníženou počáteční dávkou přípravku Xeloda v kombinaci s docetaxelem není pozorováno žádné zvýšení toxicity, dávka přípravku Xeloda může být opatrně zvyšována na 1250 mg/m² dvakrát denně.
- *V kombinaci s irinotekanem:* pro nemocné ve věku 65 let a více je doporučena úvodní dávka Xelody snížená na 800 mg/m² dvakrát denně.

4.3 Kontraindikace

- Těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze.
- Přecitlivělost na kapecitabin nebo na některou z pomocných látek nebo na fluorouracil.
- U pacientů se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).
- V průběhu těhotenství a kojení.
- U pacientů s těžkou leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.
- U pacientů s těžkým jaterním poškozením.
- U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu méně než 30 ml/min).
- Léčba sorivudinem nebo chemicky příbuznými látkami, např. brivudinem (viz bod 4.5).
- Při existenci kontraindikace pro použití některého přípravku v kombinačním režimu nelze příslušný přípravek použít.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Dehydratace. Dehydrataci je nutno předcházet a v případě výskytu je nutno ji korigovat. Nemocní s anorexií, astenií, nauseou, zvracením nebo průjmem mohou být rychle dehydratováni. Při výskytu dehydratace stupně 2 (či vyššího) by měla být léčba Xelodou okamžitě přerušena a dehydratace upravena. Léčba by neměla být znovu zahájena, dokud nemocný není rehydratován a všechny vyvolávající příčiny nejsou upraveny nebo pod kontrolou. V případě potřeby by se měla upravit dávka s ohledem na vyvolávající nežádoucí příhodu (viz bod 4.2).

Syndrom ruka-noha (také známý jako kožní reakce ruka-noha, palmárně-plantární erytrodysestézie nebo chemoterapií navozený akralní erytém). Syndrom ruka-noha 1. stupně je definován jako pocit necitlivosti, dysestézie/parestézie, mravenčení, nebolestivý otok nebo erytém na rukou a/nebo nohou a/nebo pocit diskomfortu, který nenarušuje pacientovy běžné denní aktivity. Syndrom ruka-noha 2. stupně je definován jako bolestivý erytém a otok na rukou a/nebo nohou a/ nebo pocit diskomfortu, který ovlivňuje pacientovy běžné denní aktivity. Syndrom ruka-noha 3. stupně je charakterizován mokvajícími deskvamacemi, ulceracemi, tvorbou puchýřů a výraznou bolestí rukou a/nebo nohou a/nebo těžkým diskomfortem znemožňujícím pacientovi vykonávat práci nebo běžné denní aktivity. Pokud se objeví syndrom ruka-noha 2. nebo 3. stupně, mělo by být podávání přípravku Xeloda přerušeno, dokud příznaky nevymizí nebo se jejich intenzita nesníží na úroveň 1. stupně. Po proběhlém syndromu ruka-noha 3. stupně by měly být následné dávky přípravku Xeloda sníženy. Je-li přípravek Xeloda užíván v kombinaci s cisplatinou, nedoporučuje se k symptomatické nebo k sekundární profylaktické léčbě syndromu ruka-noha používat vitamín B6 (pyridoxin), který podle publikovaných údajů může snižovat účinnost cisplatinu.

Kardiotoxicita. S léčbou fluoropyrimidiny byly spojeny projevy kardiotoxicity zahrnující akutní infarkt myokardu, angínu pectoris, arytmie, kardiogenní šok, náhlou smrt a elektrokardiografické změny. Tyto nežádoucí účinky mohou být častější u pacientů s předchozí anamnézou ischemické choroby srdeční. U pacientů užívajících přípravek Xeloda byly zaznamenány srdeční arytmie, angína pectoris, akutní infarkt myokardu, srdeční selhání a kardiomyopatie. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou významného srdečního onemocnění, arytmií nebo angínou pectoris (viz bod 4.8).

Hypo- nebo hyperkalcémie. V průběhu léčby přípravkem Xeloda byla zaznamenána hypo- nebo hyperkalcémie. Opatrnosti je třeba u pacientů s preexistující hypo- nebo hyperkalcémií (viz bod 4.8).

Centrální nebo periferní nervový systém. Opatrnosti je třeba u pacientů s onemocněním centrálního nebo periferního nervového systému, např. mozgovými metastázami nebo neuropatií (viz bod 4.8).

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

Antikoagulační léčba kumarinovými deriváty. V lékové interakční studii s podáním jednotlivé dávky warfarinu došlo k signifikantnímu zvýšení průměrné AUC (+ 57 %) S-warfarinu. Tyto výsledky

naznačují interakci vznikající pravděpodobně v důsledku inhibice isoenzymatického systému 2C9 cytochromu P450 kapecitabinem. U pacientů užívajících přípravek Xeloda zároveň s perorální antikoagulační léčbou kumarinovými deriváty by měla být antikoagulační odpověď (INR nebo protrombinový čas) pečlivě monitorována a dávka antikoagulancia přiměřeně upravena (viz bod 4.5).

Jaterní poškození. Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti podávání přípravku Xeloda u pacientů s jaterním poškozením by měli být pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou jater pečlivě monitorováni, a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost jaterních metastáz. Pokud dojde v důsledku léčby ke zvýšení bilirubinu na $> 3,0$ x horní hranice normy nebo ke zvýšení jaterních aminotransferáz (ALT, AST) na $> 2,5$ x horní hranice normy, mělo by být podávání přípravku Xeloda přerušeno. Monoterapie přípravkem Xeloda může být znovu zahájena při poklesu bilirubinu na $\leq 3,0$ x horní hranice normy nebo při snížení jaterních aminotransferáz na $\leq 2,5$ x horní hranice normy.

Renální poškození. U pacientů se středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 30-50 ml/min) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně ve srovnání s celkovou populací zvýšena (viz bod 4.2 a 4.3).

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje bezvodou laktózu jako pomocnou látku, neměli by pacienti se vzácnými vrozenými poruchami, jako jsou intolerance galaktózy, deficiencie laktázy (Lapp) nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce s dalšími léčivými přípravky:

Antikoagulační léčba kumarinovými deriváty: u pacientů užívajících zároveň s přípravkem Xeloda kumarinová antikoagulancia jako jsou warfarin nebo fenpropakumon byly zaznamenány poruchy koagulačních parametrů a/nebo krvácení. Tyto nežádoucí účinky se objevily během několika dnů až několika měsíců po zahájení léčby přípravkem Xeloda a v několika případech v průběhu 1 měsíce po ukončení léčby přípravkem Xeloda. V klinické farmakokinetické interakční studii došlo při léčbě přípravkem Xeloda po podání jednotlivé dávky 20 mg warfarinu ke zvýšení AUC S-warfarinu o 57 % a zároveň k 91% zvýšení hodnot INR. Vzhledem k tomu, že metabolismus R-warfarinu nebyl ovlivněn, tyto výsledky naznačují, že kapecitabin působí „down regulaci“ isoenzymu 2C9, ale nemá žádný vliv na isoenzymy 1A2 a 3A4. Pacienti užívající kumarinová antikoagulancia zároveň s přípravkem Xeloda by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost změn koagulačních parametrů (PT nebo INR) a dávka antikoagulancia by měla být odpovídajícím způsobem upravena.

Fenytoin: při současném užívání přípravku Xeloda s fenytoinem byly zaznamenány zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu, které v jednotlivých případech vyústily v symptomy fenytoinové intoxikace. Pacienti užívající fenytoin zároveň s přípravkem Xeloda by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu.

Kyselina folinová: studie s kombinací Xelody a kyseliny folinové ukázala, že kyselina folinová nemá žádný větší vliv na farmakokinetiku přípravku Xeloda ani jeho metabolitů. Kyselina folinová však ovlivňuje farmakodynamiku přípravku Xeloda, jehož toxicita může být kyselinou folinovou zvýšena: maximální tolerovaná dávka (MTD) přípravku Xeloda užívaná samostatně při intermitentním režimu podávání je 3000 mg/m² za den, zatímco při užívání zároveň s kyselinou folinovou (30 mg perorálně 2x denně) je tato maximální tolerovaná dávka přípravku Xeloda jen 2000 mg/m² za den.

Sorivudin a jeho analogy: byly popsány klinicky významné interakce mezi sorivudinem a 5-FU vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy sorivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluoropyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být Xeloda podávána současně se sorivudinem ani jeho chemicky příbuznými analogy, jako je brivudin (viz bod

4.3). Mezi ukončením léčby sorivudinem nebo jeho chemicky příbuznými analogy, jako je brivudin, a zahájením léčby přípravkem Xeloda musí být alespoň 4týdenní odstup.

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

Allopurinol: u 5-FU byly zaznamenány interakce s allopurinolem vedoucí k možnému snížení účinnosti 5-FU. Současné užívání allopurinolu a přípravku Xeloda by mělo být vyloučeno.

Interakce s cytochromem P-450: informace týkající se potenciálních interakcí s isoenzymy 1A2, 2C9 a 3A4, viz výše odstavec interakce s kumarinovými deriváty.

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

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

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

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

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

4.6 Těhotenství a kojení

Nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen užívajících přípravek Xeloda. Lze však předpokládat, že by v případě podávání těhotným ženám mohla Xeloda způsobit poškození plodu. Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat způsobovalo podávání přípravku Xeloda embryoletalitu a teratogenitu. Tyto nálezy jsou očekávanými účinky fluoropyrimidinových derivátů. Xeloda je kontraindikována v průběhu těhotenství. Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby se vyhýbaly otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Xeloda. V případě otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Xeloda musí být pacientce objasněno potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda je Xeloda vylučována do mateřského mléka u lidí. U kojících myší bylo v mléce nalezeno značné množství kapecitabinu a jeho metabolitů. Při léčbě přípravkem Xeloda by mělo být kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nejčastěji hlášenými a/nebo klinicky relevantními nežádoucími účinky léčiva byly gastrointestinální obtíže (zejména průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha a stomatitida), syndrom ruka-noha (palmárně-plantární erytrodysestézie), únava, asténie, anorexie, kardiotoxicita, zhoršení renální dysfunkce u preexistujících poruch renálních funkcí a tromboembolismus.

b. Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky považované zkoušejícími za možná, pravděpodobně nebo vzdáleně související s podáváním přípravku Xeloda jsou shrnuty v tabulce 4 pro přípravek Xeloda podáváný samostatně a v Tabulce 5 pro přípravek Xeloda podáváný v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích. Nežádoucí účinky jsou dále uspořádány podle četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100, < 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Monoterapie přípravkem Xeloda:

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

Tabulka 4 Souhrn nežádoucích účinků souvisejících s léčbou při monoterapii přípravkem Xeloda

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpes virové infekce, nasofaryngitida, infekce dolních dýchacích cest	Sepse, infekce močového traktu, celulitida, tonsilitida, faryngitida, orální kandidóza, chřipka, gastroenteritida, mykotická infekce, infekce, absces v zubu
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</i>	-	-	Lipom

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	-	Neutropenie, anemie	Febrilní neutropenie, pancytopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, leukopenie, hemolytická anemie, Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) zvýšen/ protrombinový čas prodloužen
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	-	Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Anorexie	Dehydratace, pokles chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti	Diabetes, hypokalemie, poruchy chuti k jídlu, malnutrice, hypertriglyceridemie,
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Insomnie, deprese	Stav zmatenosti, panická ataka, depresivní nálada, pokles libida
<i>Poruchy nervového systému</i>	-	Bolest hlavy, letargie, závrať, parestézie, dysgeusie	Afázie, porucha paměti, ataxie, synkopa, porucha rovnováhy, porucha smyslového vnímání, periferní neuropatie
<i>Poruchy oka</i>	-	Zvýšené slzení, konjunktivitida, podráždění očí	Snížená zraková ostrost, diplopie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	-	Vertigo, bolest ucha
<i>Srdeční poruchy</i>	-	-	Nestabilní angina pectoris, angina pectoris, ischemie myokardu, atriální fibrilace, arytmie, tachykardie, sinusová tachykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	-	Tromboflebitida	Trombóza hlubokých žil, hypertenze, petechie, hypotenze, návaly, chlad v periferních částech těla

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	-	Dyspnoe, epistaxe, kašel, rýma	Plicní embolie, pneumotorax, hemoptýza, astma, dušnost námahová
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem, zvracení, nausea, stomatitida, bolest břicha	Gastrointestinální krvácení, zácpa, bolest horní poloviny břicha, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	Obstrukce střeva, ascites, enteritida, gastritida, dysfagie, bolest dolní poloviny břicha, ezofagitida, břišní diskomfort, gastroezofageální reflux, kolitida, krev ve stolici
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Hyperbilirubinemie, abnormality jaterních testů	Žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Syndrom palmo-plantární erytrodysestézie	Vyrážka, alopecie, erytém, suchá kůže, pruritus, hyperpigmentace kůže, makulární exantém, šupinkovatení kůže, dermatitida, poruchy pigmentace, poruchy nehtů	Vřed na kůži, vyrážka, kopřivka, fotosenzitivní reakce, palmární erytém, otok obličeje, purpura
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	-	Bolest končetin, bolest zad, artralgie	Otok kloubu, bolest kostí, bolest v obličeji, svalová a kosterní ztuhlost, svalová slabost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	-	Hydronefróza, inkontinence moči, hematurie, nykturie, zvýšení kreatininu v krvi
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	-	-	Vaginální krvácení
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava, asténie	Pyrexie, letargie, periferní edém, nevolnost, bolest na hrudi	Edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce, třesavka, zvýšení tělesné teploty
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	-	-	Puchýře, předávkování

Xeloda v kombinované léčbě:

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravku Xeloda v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích vycházející z bezpečnostních dat od více než 1400 pacientů. Nežádoucí účinky jsou přiřazeny do příslušných skupin frekvence (velmi časté nebo časté) podle své nejvyšší incidence pozorované v jakékoli z hlavních klinických studiích a jsou pouze

přiráženy, pokud se vyskytly **navíc** ve srovnání s nežádoucími účinky při monoterapii Xelodou nebo které se vyskytly s **vyšší frekvencí** v porovnání s monoterapií Xelodou (viz tabulka 4). Méně časté nežádoucí účinky zaznamenané u přípravku Xeloda v kombinované terapii jsou shodné s nežádoucími účinky zaznamenanými u přípravku Xeloda v monoterapii nebo zaznamenané při monoterapii u kombinovaných přípravků (v literatuře a/nebo v příslušném SPC).

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

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

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpes zoster, infekce močového traktu, orální kandidóza, infekce horních cest dýchacích, rhinitis, chřipka, ⁺ infekce
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	⁺ Neutropenie, ⁺ leukopenie, ⁺ anemie, ⁺ neutropenická horečka, trombocytopenie	Útlum kostní dřeně, ⁺ febrilní neutropenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Pokles chuti k jídlu	Hypokalemie, hyponatremie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hyperglykémie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Poruchy spánku, anxieta
<i>Poruchy nervového systému</i>	Poruchy chuti, parestézie a dyzestázie, periferní neuropatie, dysgeúzie, bolest hlavy	Neurotoxická, tremor, neuralgie, hypersenzitivní reakce
<i>Poruchy oka</i>	Zvýšené slzení	Poruchy zraku, suché oči
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	Tinnitus, hypacusis
<i>Srdeční poruchy</i>	-	Fibrilace síní, srdeční ischemie/infarkt
<i>Cévní poruchy</i>	Otoky dolních končetin, hypertenze, ⁺ embolismus a trombóza	Návaly, hypotenze, hypertenzní krize
<i>Respirační, hrudní a mediastální poruchy</i>	Bolest v krku, poruchy citlivosti faryngu	Škytavka, faryngolaryngeální bolesti, dysfónie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, dyspepsie	Krvácení do horní části zažívacího traktu, vřed v ústech, gastritida, abdominální distenze, gastroezofageální refluxní onemocnění, bolest úst, dysfagie, rektální hemoragie, bolest dolní části břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Alopecie, poruchy nehtů	Hyperhidróza, erytematózní vyrážka, urtikaria, noční pocení
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Myalgie, arthralgie, bolest končetin	Bolest čelistí, svalové křeče, trismus, svalová slabost

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	Hematurie, proteinurie, pokles renální clearance kreatininu
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Pyrexie, slabost, ⁺ letargie	Zánět sliznic, bolest končetin, bolest, intolerance teploty, zimnice, bolesti na hrudi, chřipkovité příznaky, ⁺ horečka
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	-	Pohmožděniny

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

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Během peregistrační expozice byly zaznamenány tyto další závažné nežádoucí účinky:

Velmi vzácně: stenóza slzovodu

Velmi vzácně: během peregistrační expozice a během klinických studií bylo hlášeno selhání jater a cholestatická hepatitida

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom ruka-noha (viz bod 4.4)

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

Metaanalýza 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii nebo kapecitabinem v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom prsu) ukázala, že syndrom ruka-noha (všechny stupně) se vyskytl u 1788 (47%) pacientů po středním čase 155 [95% CI 135, 187] dní po začátku léčby kapecitabinem. Ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), snížení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg), zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech, prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let), ženské pohlaví a dobrý výkonnostní stav ECOG na začátku (0 versus ≥1).

Průjem (viz bod 4.4)

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

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku průjmu: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let) a ženské pohlaví. Následující proměnné byly statisticky významně spojeny se sníženým rizikem vzniku průjmu: zvýšení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg) a zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech.

Kardiotoxicita (viz bod 4.4)

U přípravku Xeloda v monoterapii byly podle shrnutí analýz z klinických bezpečnostních dat ze 7 klinických studií zahrnujících 949 pacientů (2 klinické studie fáze III a 5 klinických studií fáze II u metastatického kolorektálního karcinomu a metastatického karcinomu prsu) navíc k nežádoucím

účinkům popsaným v tabulce 4 a 5 pozorovány další nežádoucí účinky s incidencí menší než 0,1%: kardiomyopatie, srdeční selhání, náhlá smrt a ventrikulární extrasystoly.

Encefalopatie:

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

d. Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (viz bod 4.2)

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

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byl stoupající věk (v přírůstcích 10 let) statisticky významně spojen se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Pohlaví

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích bylo ženské pohlaví statisticky významně spojeno se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Pacienti s porušenou funkcí ledvin (viz bod 4.2, 4.4 a 5.2)

Analýza bezpečnostních dat od pacientů léčených přípravkem Xeloda v monoterapii (kolorektální karcinom) s výchozím renálním poškozením ukázala zvýšení incidence k léčbě vztažených nežádoucích účinků stupně 3 a 4 v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (36% pacientů bez renálního poškození n=268, oproti 41% s mírným poškozením, n=257, resp. 54% se středně závažným poškozením, n=59) (viz bod 5.2). Pacienti se středně závažným poškozením renálních funkcí vykazují zvýšení incidence snížení dávky (44%) oproti 33% u pacientů bez renálního poškození a 32% u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí a zvýšení incidence časného přerušování léčby (21% přerušování během prvních dvou cyklů) oproti 5% u pacientů bez renálního poškození a 8% u pacientů s mírným renálním poškozením.

4.9 Předávkování

Akutní předávkování se projevuje nauzeou, zvracením, průjmem, mukositidou, gastrointestinální iritací a krvácením a útlumem kostní dřeně. Léčebná opatření při předávkování by měla zahrnovat obvyklé terapeutické a podpůrné postupy k úpravě stávajícího klinického stavu a předcházení dalších možných komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatikum (antimetabolit), ATC kód: L01BC06

Kapecitabin je necytotoxický fluoropyrimidinkarbamát, který působí jako perorálně podávaný prekurzor cytotoxické látky 5-fluorouracilu (5-FU). Kapecitabin je aktivován cestou několika enzymatických kroků (viz bod 5.2). Enzym podílející se na konečné konverzi na 5-FU, thymidin

fosforyláza (ThyPase), se nachází v nádorových tkáních, ale také v malém množství i ve tkáních nenádorových. V humánních rakovinových modelech s xenoimplantáty vykazoval kapecitabin v kombinaci s docetaxelem synergický účinek, který se může vztahovat k "up regulaci" thymidin fosforylázy způsobené docetaxelem.

Je prokázáno, že metabolismus 5-FU v anabolické cestě blokuje metylaci deoxyuridinové kyseliny na kyselinu thymidilovou a interferuje tak se syntézou deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Inkorporace 5-FU vede taktéž k inhibici RNA a proteinové syntézy. Vzhledem k tomu, že DNA a RNA jsou nezbytné pro buněčné dělení a růst, účinek 5-FU způsobující deficit thymidinu vyvolává nevyvážený růst a úmrtí buněk. Vliv na deprivaci DNA a RNA je výraznější u těch buněk, které rychleji proliferují a které rychleji metabolizují 5-FU.

Karcinom tlustého střeva a kolorektální karcinom:

Adjuvantní léčba přípravkem Xeloda při karcinomu tlustého střeva

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

V předem plánované multivariační Coxově analýze byla prokázána superiorita Xelody ve srovnání s bolusovým 5-FU/LV. V plánu statistické analýzy byly předem definovány následující faktory zahrnuté do modelu: věk, doba od operace do randomizace, pohlaví, vstupní hladina CEA, vstupní stav lymfatických uzlin a stát. V celé randomizované populaci byla Xeloda lepší ve srovnání s 5-FU/LV při hodnocení přežití bez nemoci (poměr rizik 0,849; 95% CI 0,739 - 0,976; p = 0,0212), stejně jako při hodnocení celkového přežití (poměr rizik 0,828; 95% CI 0,705 - 0,971; p = 0,0203). V současné době nejsou k dispozici data o kombinaci Xelody s dalšími léky užívanými při chemoterapii v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva.

Monoterapie přípravkem Xeloda při léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Údaje ze dvou multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických studií fáze III s identickým designem (SO14695; SO14796) opravňují použití přípravku Xeloda jako léku první linie k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. V těchto studiích bylo 603 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem Xeloda (1250 mg/m²/den po dobu dvou týdnů s následnou týdenní přestávkou; podáváno ve 3týdenních cyklech). Celkem 604 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU a leukovorinem (režim Mayo: 20 mg/m² leukovorinu i.v. s následným i.v. bolusem 5-FU v dávce 425 mg/m² 1. až 5. den léčby, každých 28 dní). Celková míra objektivní odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byla 25,7 % (Xeloda) oproti 16,7 % (režim Mayo); p < 0,0002. Medián doby do progresu onemocnění byl 140 dní (Xeloda) oproti 144 dnům (režim Mayo). Medián doby přežití byl 392 dní (Xeloda) oproti 391 dnům (režim Mayo). V současné době nejsou k dispozici komparativní data srovnávající monoterapii přípravkem Xeloda při kolorektálním karcinomu s kombinovanými režimy v první linii.

Kombinační léčba v první linii u metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku

Data z multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III (NO16966) podporují použití Xelody v kombinaci s oxaliplatinou nebo v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem v první linii léčby metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku. Studie měla dvě části: iniciační část se dvěma rameny, ve které bylo randomizováno 643 nemocných do dvou různých

léčebných skupin zahrnujících léčbu režimy XELOX nebo FOLFOX-4. V následující části se schématem 2x2 faktoriál bylo randomizováno 1401 nemocných do 4 různých skupin zahrnujících léčbu XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab a FOLFOX-4 plus bevacizumab. Léčebné režimy jsou uvedeny v tabulce 6.

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

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

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

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

Tabulka 7 Klíčové výsledky účinnosti v analýze non-inferiority ve studii NO16966

PRIMÁRNÍ ANALÝZA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)
Populace	Střední doba do příhody (dny)		
Parametr: Přežití bez progresu			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametr: Celkové přežití			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DALŠÍ 1 ROK SLEDOVÁNÍ			
Populace	Střední doba do příhody (dny)		Poměr rizik (97,5% interval spolehlivosti)
Parametr: Přežití bez progresu			

EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametr: Celkové přežití			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=nemocní splňující vstupní kritéria (eligible patient population); **ITT=všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)

Data z randomizované, kontrolované studie fáze III (CAIRO) podporují použití Xelody v úvodní dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem v první linii léčby nemocných s metastatickým karcinomem tlustého střeva a konečníku. Celkem 820 nemocných bylo randomizováno buď k léčbě sekvenční (n=410), nebo k léčbě kombinační (n=410). Sekvenční léčba sestávala z první linie léčby Xelodou (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů), druhé linie léčby irinotekanem (350 mg/m² v den 1) a třetí linie léčby kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Kombinační léčba sestávala z první linie léčby Xelodou (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m² v den 1) (XELIRI) a druhé linie léčby kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Všechny léčebné cykly byly podávány v intervalu 3 týdnů. V první linii léčby byla v populaci intent-to-treat střední doba přežití bez progresu při monoterapii Xelodou 5,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 5,1- 6,2 měsíce) a 7,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 7,0 - 8,3 měsíce; p=0,0002) pro XELIRI.

Data z průběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze II (AIO KRK 0604) podporují užití Xelody v úvodní dávce 800 mg/m² po dobu dvou týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby nemocných s metastatickým karcinomem tlustého střeva a konečníku. Celkem 115 nemocných bylo randomizováno k léčbě Xelodou v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: Xeloda (800 mg/m² po dobu dvou týdnů s následnou 7-denní přestávkou), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutové infúzi v den 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 až 90-minutové infúzi v den 1 každé 3 týdny); celkem 118 nemocných bylo randomizováno k léčbě Xelodou v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem: Xeloda (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou 7-denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m² ve dvouhodinové infúzi v den 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 až 90-minutové infúzi v den 1 každé 3 týdny). Po 6 měsících byla v populaci intent-to-treat doba přežití bez známek progresu 80 % (XELIRI plus bevacizumab) oproti 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celková četnost odpovědí (kompletní odpověď plus částečná odpověď) činila 45 % (XELOX plus bevacizumab) oproti 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Kombinační léčba ve druhé linii u metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku

Data z multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III (NO16967) podporují použití Xelody v kombinaci s oxaliplatinou ve druhé linii léčby metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku. V této studii bylo 627 nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří byli v první linii léčeni irinotekanem v kombinaci s fluoropyrimidinovým režimem, randomizováno k léčbě režimem XELOX nebo FOLFOX-4. Dávkovací schéma režimů XELOX a FOLFOX-4 (bez přidání placebo nebo bevacizumabu) je uvedeno v tabulce 6. Bylo prokázáno, že v populaci intent-to-treat ani v populaci per protokol není režim XELOX horší než režim FOLFOX-4 při hodnocení doby přežití bez progresu (viz tabulka 8). Výsledky ukazují, že při hodnocení celkového přežití je režim XELOX rovnocenný režimu FOLFOX-4 (viz tabulka 8). Medián doby sledování v populaci intent-to-treat v době primární analýzy činil 2,1 roku; v tabulce 8 jsou uvedena rovněž data z analýz po dalších 6 měsících sledování.

Tabulka 8 Klíčové výsledky účinnosti v analýze non-inferiority ve studii NO16967

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

*PPP=nemocní léčení dle protokolu (per-protocol population); **ITT=všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)

Pokročilý karcinom žaludku:

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

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

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

- EOX: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), oxaliplatin (130 mg/m² formou infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé tři týdny) a Xeloda (625 mg/m² dvakrát denně kontinuálně).

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

Přípravek Xeloda byl také používán v kombinaci s oxaliplatinou v léčbě pokročilého karcinomu žaludku. Studie monoterapie přípravkem Xeloda naznačují, že u pokročilého karcinomu žaludku je přípravek Xeloda aktivní.

Karcinom tlustého střeva a konečníku a karcinom žaludku: metaanalýza

Metaanalýza šesti klinických studií (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podporuje nahrazení 5-FU Xelodou v monoterapii i kombinační léčbě gastrointestinálních nádorů. Společná analýza zahrnuje 3097 nemocných léčených režimy s Xelodou a 3074 nemocných léčených režimy s 5-FU. Střední doba celkového přežití činila 703 dní (95% interval spolehlivosti 671; 743) u nemocných léčených režimem s Xelodou a 683 dní (95% interval spolehlivosti 648; 715) u nemocných léčených režimem s 5-FU. Poměr rizik pro celkové přežití měl hodnotu 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,90; 1,02), což ukazuje, že režimy s Xelodou jsou ekvivalentní režimům s 5-FU.

Karcinom prsu:

Kombinovaná terapie s přípravkem Xeloda a docetaxelem v lokální léčbě pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu

Údaje z jedné multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III podporují užití přípravku Xeloda v kombinaci s docetaxelem v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání cytotoxické chemoterapie, zahrnující antracyklin. V této studii bylo k léčbě přípravkem Xeloda randomizováno 255 pacientů (1250 mg/m² 2x denně po dobu dvou týdnů s následující týdenní přestávkou a docetaxel 75 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Celkem 256 pacientů bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Doba přežití byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou přípravkem Xeloda + docetaxelem (p=0,0126). Medián doby přežití byl 442 dní (Xeloda + docetaxel) oproti 352 dnům (samotný docetaxel). Celková míra objektivní odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byla 41,6 % (Xeloda + docetaxel) oproti 29,7 % (samotný docetaxel); p=0,0058. Doba do progresu onemocnění byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou přípravkem Xeloda a docetaxelem (p< 0,0001). Medián doby do progresu onemocnění byl 186 dní (Xeloda + docetaxel) oproti 128 dnům (samotný docetaxel).

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

Údaje ze dvou multicentrických klinických studií II. fáze podporují užití přípravku Xeloda v monoterapii k léčbě pacientů po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována. V těchto studiích bylo celkem 236 pacientů léčených přípravkem Xeloda (1250 mg/m² 2 x denně po dobu 2 týdnů s následující týdenní přestávkou). Celková míra objektivní odpovědi (dle posouzení zkoušejícího) byla 20 % (první studie) a 25 % (druhá studie). Medián doby do progresu onemocnění byl 93 a 98 dní. Medián doby přežití byl 384 a 373 dní.

Všechny indikace:

Metaanalýza 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených Xelodou v monoterapii nebo Xelodou v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom prsu) ukázala, že pacienti léčení Xelodou,

u nichž se vyvinul syndrom ruka-noha, měli delší celkové přežití ve srovnání s pacienty, u kterých ke vzniku syndromu ruka-noha nedošlo: medián celkového přežití 29,0 měsíců (95% CI 26,0; 31,6) vs 15,9 měsíců (95% CI 15,0; 17,0) s poměrem rizik 0,59 (95% CI 0,54; 0,64).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kapecitabinu byla hodnocena v rozmezí dávek 502-3514 mg/m²/den. Parametry kapecitabinu, 5'-deoxy-5-fluorocytidinu (5'-DFCR) a 5'-deoxy-5-fluorouridinu (5'-DFUR) měřené 1. a 14. den byly obdobné. AUC 5-FU byla o 30-35 % vyšší 14. den. Vzhledem k nelineární farmakokinetice účinného metabolitu vede redukce dávek kapecitabinu ke snížení systémové expozice 5-FU více než proporcionálně vzhledem k dávce.

Absorpce: po perorálním podání je kapecitabin rychle a rozsáhle absorbován s následnou výraznou konverzí na metabolity 5'-DFCR a 5'-DFUR. Podávání zároveň s jídlem snižuje míru absorpce kapecitabinu, což však vede pouze k malému ovlivnění AUC 5'-DFUR a AUC následného metabolitu 5-FU. Čtrnáctý den při podávání dávek 1250 mg/m² po jídle byly vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max} v µg/ml) pro kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 a 5,46. Čas k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (T_{max} v hodinách) byl 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 a 3,34. AUC_{0-∞} v µg/h/ml byla 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 a 36,3.

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

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

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

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

Kombinovaná léčba: studie fáze I hodnotící vliv přípravku Xeloda na farmakokinetiku docetaxelu nebo paklitaxelu a naopak neprokázaly žádný účinek přípravku Xeloda na farmakokinetiku docetaxelu ani paklitaxelu (C_{max} a AUC) a taktéž žádný účinek docetaxelu nebo paklitaxelu na farmakokinetiku 5'-DFUR.

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

Pacienti s jaterním poškozením v důsledku metastáz v játrech: podle farmakokinetických studií u pacientů s karcinomem a s mírným až středně závažným jaterním poškozením v důsledku jaterních metastáz může biologická dostupnost kapecitabinu a expozice 5-FU vzrůstat ve srovnání s pacienty bez jaterního poškození. Nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se použití u pacientů s těžkým jaterním poškozením.

Pacienti s renálním poškozením: ve farmakokinetických studiích u pacientů s karcinomem a s mírným až těžkým renálním poškozením nebyl prokázán vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku intaktní látky a 5-FU. Bylo zjištěno, že clearance kreatininu ovlivňuje systémovou expozici 5'-DFUR (35% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50%) a FBAL (114% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50%). FBAL je metabolit bez antiproliferativní aktivity.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Dvouletá studie kancerogenity u myši neprokázala žádné kancerogenní účinky kapecitabinu.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

bezvodá laktóza,
sodná sůl kroskarmelózy,
hypromelóza,
mikrokrytalická celulóza,
magnesium-stearát.

Potah tablety:

hypromelóza,
oxid titaničitý (E171),
žlutý a červený oxid železitý (E172),
mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Druh obalu: PVC/PVDC blistr.

Velikost balení: 60 potahovaných tablet (6 blistrů po 10 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/163/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. února 2001

Datum prvního prodloužení: 2. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xeloda 500 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

500 mg capecitabinum

Pomocná látka: 52 mg bezvodé laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Potahované bikonvexní tablety broskvové barvy oválného tvaru s vyznačeným nápisem '500' na jedné straně a 'Xeloda' na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xeloda je indikována k adjuvantní léčbě pacientů po operaci karcinomu tlustého střeva stadia III (stadia C podle Dukese) (viz bod 5.1).

Xeloda je indikována k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (viz bod 5.1).

Xeloda je indikována jako léčba první linie pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s režimem obsahujícím platinu (viz bod 5.1).

Xeloda je v kombinaci s docetaxelem (viz bod 5.1) indikována k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání cytotoxické chemoterapie. Předchozí terapie by měla zahrnovat antracyklin. Xeloda je dále indikována v monoterapii k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Xeloda by měla být předepisována pouze kvalifikovaným lékařem, který má dostatečné zkušenosti s používáním protinádorových látek. Tablety přípravku Xeloda by se měly užívat během 30 minut po jídle, zapíjejí se vodou. V případě progresu onemocnění nebo netolerovatelné toxicity přípravku by měla být léčba přerušena. V tabulce 1 resp. v tabulce 2 je uveden výpočet standardní a snížené dávky, který vychází z plochy povrchu těla při úvodních dávkách přípravku Xeloda 1250 mg/m² a 1000 mg/m².

Doporučené dávkování (viz bod 5.1):

Monoterapie

Karcinom tlustého střeva, konečníku a karcinom prsu

Při samostatném podávání přípravku Xeloda v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva, v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu nebo lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu je doporučena úvodní dávka 1250 mg/m² užívaná dvakrát denně (ráno a večer; to odpovídá

celkové denní dávce 2500 mg/m²) po dobu 14 dnů s následující 7-denní přestávkou bez podávání přípravku). Při adjuvanční léčbě pacientů s karcinomem tlustého střeva ve stádiu III se doporučuje délka léčby 6 měsíců.

Kombinační léčba

Kolorektální karcinom a karcinom žaludku

Při kombinační léčbě by doporučená úvodní dávka přípravku Xeloda měla být snížena na 800 – 1000 mg/m² při podávání 2x denně po dobu 14 dnů s následnou přestávkou 7 dní nebo na 625 mg/m² dvakrát denně při kontinuálním podávání (viz bod 5.1). Přidání biologických léků do kombinačního režimu úvodní dávku Xelody neovlivňuje. Podle souhrnu údajů o přípravku pro cisplatinu by u pacientů užívajících přípravek Xeloda v kombinaci s cisplatinou měla být před zahájením léčby cisplatinou podána premedikace k udržení odpovídající hydratace a premedikace antiemetiky.

Karcinom prsu

V kombinaci s docetaxelem je doporučená úvodní dávka přípravku Xeloda v léčbě metastatického karcinomu prsu 1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů s následující 7-denní přestávkou, docetaxel se podává v dávce 75 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny. U pacientů užívajících přípravek Xeloda v kombinaci s docetaxelem by měla být před zahájením léčby docetaxelem podána premedikace perorálními kortikosteroidy, např. dexametasonem, podle instrukcí uvedených v souhrnu údajů o přípravku pro docetaxel.

Výpočet dávky přípravku Xeloda

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

	Dávka 1250 mg/m ² (dvakrát denně)				
	Plná dávka 1250 mg/m ²	Počet 150 mg tablet a/nebo 500 mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)		Snížená dávka (75 %) 950 mg/m ²	Snížená dávka (50 %) 625 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Podávaná dávka (mg)	150 mg	500 mg	Podávaná dávka (mg)	Podávaná dávka (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

	Dávka 1000 mg/m ² (dvakrát denně)				
	Plná dávka 1000 mg/m ²	Počet 150 mg tablet a/nebo 500 mg tablet na jedno podání (každá dávka je podávána ráno a večer)		Snížená dávka (75 %) 750 mg/m ²	Snížená dávka (50 %) 500 mg/m ²
Plocha tělesného povrchu (m ²)	Podávaná dávka (mg)	150 mg	500 mg	Podávaná dávka (mg)	Podávaná dávka (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Úprava dávkování během léčby:

Obecně

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

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

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

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

* Dle Obecných kritérií toxicity Skupiny klinických studií Národního institutu Kanady pro zhoubné nádory (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria) (verze 1) nebo dle Obecných terminologických kritérií nežádoucích příhod programu hodnocení nádorové léčby Amerického národního institutu pro zhoubné nádory (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verze 3. Plantopalmární erytrodysestézie ("hand-foot" syndrom) a hyperbilirubinémie viz bod 4.4.

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

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je přípravek Xeloda užíván v kombinaci s dalšími přípravky v třítydenním cyklu:

Jestliže je přípravek Xeloda užíván v kombinaci s dalšími přípravky v třítydenním cyklu, měla by být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3 pokud jde o přípravek Xeloda a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další přípravek (přípravky).

V případě, kdy je na začátku léčebného cyklu indikováno odložení léčby přípravkem Xeloda nebo se odložení léčby týká dalšího přípravku (dalších přípravků), mělo by být odloženo podávání všech léčiv až do doby, dokud nejsou splněny požadavky ke znovuzahájení léčby všemi přípravky.

Pokud se v průběhu léčebného cyklu projeví toxicita, která podle ošetřujícího lékaře není způsobena přípravkem Xeloda, je možno v léčbě přípravkem Xeloda pokračovat a dávku dalšího přípravku upravit léčbu dalším přípravkem ukončit v souladu s příslušným souhrnem údajů o přípravku.

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

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

Úprava dávky z důvodu toxicity v případě, kdy je přípravek Xeloda užíván kontinuálně v kombinaci s dalšími přípravky:

Jestliže je přípravek Xeloda užíván nepřetržitě v kombinaci s dalšími přípravky, měla by být úprava dávky z důvodu toxicity prováděna podle tabulky 3 pokud jde o přípravek Xeloda a podle příslušného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o další přípravek (přípravky).

Úprava dávkování u zvláštních skupin pacientů:

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

Renální poškození: Xeloda je kontraindikována u pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu méně než 30 ml/min [Crockroft a Gault] před zahájením léčby). U pacientů se středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 30 – 50 ml/min před zahájením léčby) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně zvýšena ve srovnání s celkovou populací. U pacientů s renálním poškozením středního stupně před zahájením léčby se doporučuje snížení úvodní dávky na 75 % z úvodní dávky 1250 mg/m². Při úvodní dávce 1000 mg/m² není u pacientů se středně závažným renálním poškozením před zahájením léčby nutná redukce dávky. U pacientů s mírným renálním poškozením (clearance kreatininu 51 – 80 ml/min před zahájením léčby) se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky. Pokud dojde u pacientů v průběhu léčby k rozvoji nežádoucích účinků 2., 3. nebo 4. stupně, je nutná pečlivá monitorace a okamžité přerušování léčby s následnou úpravou dávek podle výše uvedené tabulky 3. Pokud vypočtená clearance kreatininu v průběhu léčby klesne pod hodnotu 30 ml/min, měla by být léčba Xelodou ukončena. Tato doporučení úpravy dávkování při renálním poškození platí jak pro monoterapii, tak pro kombinovanou léčbu (viz též níže odstavec „Starší pacienti“).

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí (mladších 18 let)

Starší pacienti:

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

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

- *V kombinaci s docetaxelem:* u pacientů ve věku 60 let a starších byla zaznamenána zvýšená incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně vznikajících v souvislosti s léčbou a závažných nežádoucích účinků vznikajících v souvislosti s léčbou (viz bod 5.1). U pacientů ve věku 60 let a starších se doporučuje snížení počáteční dávky přípravku Xeloda na 75 % (950 mg/m² 2x denně). Pokud u pacientů ≥ 60 let léčených sníženou počáteční dávkou přípravku Xeloda v kombinaci s docetaxelem není pozorováno žádné zvýšení toxicity, dávka přípravku Xeloda může být opatrně zvyšována na 1250 mg/m² dvakrát denně.
- *V kombinaci s irinotekanem:* pro nemocné ve věku 65 let a více je doporučena úvodní dávka Xelody snižena na 800 mg/m² dvakrát denně.

4.3 Kontraindikace

- Těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze.
- Přecitlivělost na kapecitabin nebo na některou z pomocných látek nebo na fluorouracil.
- U pacientů se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).
- V průběhu těhotenství a kojení.
- U pacientů s těžkou leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.
- U pacientů s těžkým jaterním poškozením.
- U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu méně než 30 ml/min).
- Kombinovaná léčba sorivudinem nebo chemicky příbuznými látkami, např. brivudinem (viz bod 4.2).
- Při existenci kontraindikace pro použití některého přípravku v kombinačním režimu nelze příslušný přípravek použít.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Dehydratace. Dehydrataci je nutno předcházet a v případě výskytu je nutno ji korigovat. Nemocní s anorexií, astenií, nauseou, zvracením nebo průjmem mohou být rychle dehydratováni. Při výskytu dehydratace stupně 2 (či vyššího) by měla být léčba Xelodou okamžitě přerušena a dehydratace upravena. Léčba by neměla být znovu zahájena, dokud nemocný není rehydratován a všechny vyvolávající příčiny nejsou upraveny nebo pod kontrolou. V případě potřeby by se měla upravit dávka s ohledem na vyvolávající nežádoucí příhodu (viz bod 4.2).

Syndrom ruka-noha (také známý jako kožní reakce ruka-noha, palmárně-plantární erytrodysestézie nebo chemoterapií navozený akralní erytém). Syndrom ruka-noha 1. stupně je definován jako pocit necitlivosti, dysestézie/parestézie, mravenčení, nebolestivý otok nebo erytém na rukou a/nebo nohou a/nebo pocit diskomfortu, který nenarušuje pacientovy běžné denní aktivity. Syndrom ruka-noha 2. stupně je definován jako bolestivý erytém a otok na rukou a/nebo nohou a/nebo pocit diskomfortu, který ovlivňuje pacientovy běžné denní aktivity. Syndrom ruka-noha 3. stupně je charakterizován mokvajícími deskvamacemi, ulceracemi, tvorbou puchýřů a výraznou bolestí rukou a/nebo nohou a/nebo těžkým diskomfortem znemožňujícím pacientovi vykonávat práci nebo běžné denní aktivity. Pokud se objeví syndrom ruka-noha 2. nebo 3. stupně, mělo by být podávání přípravku Xeloda přerušeno, dokud příznaky nevyjmizí nebo se jejich intenzita nesníží na úroveň 1. stupně. Po proběhlém syndromu ruka-noha 3. stupně by měly být následně dávky přípravku Xeloda sníženy. Je-li přípravek Xeloda užíván v kombinaci s cisplatinou, nedoporučuje se k symptomatické nebo k sekundární profylaktické léčbě syndromu ruka-noha používat vitamín B6 (pyridoxin), který podle publikovaných údajů může snižovat účinnost cisplatiny.

Kardiotoxicita. S léčbou fluoropyrimidiny byly spojeny projevy kardiotoxicity zahrnující akutní infarkt myokardu, angínu pectoris, arytmie, kardiogenní šok, náhlou smrt a elektrokardiografické změny. Tyto nežádoucí účinky mohou být častější u pacientů s předchozí anamnézou ischemické choroby srdeční. U pacientů užívajících přípravky Xeloda byly zaznamenány srdeční arytmie, angína pectoris, akutní infarkt myokardu, srdeční selhání a kardiomyopatie. Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou významného srdečního onemocnění, arytmií nebo angínou pectoris (viz bod 4.8).

Hypo- nebo hyperkalcémie. V průběhu léčby přípravkem Xeloda byla zaznamenána hypo- nebo hyperkalcémie. Opatrnosti je třeba u pacientů s preexistující hypo- nebo hyperkalcémií (viz bod 4.8).

Centrální nebo periferní nervový systém. Opatrnosti je třeba u pacientů s onemocněním centrálního nebo periferního nervového systému, např. mozgovými metastázami nebo neuropatií (viz bod 4.8).

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

Antikoagulační léčba kumarinovými deriváty. V lékové interakční studii s podáním jednotlivé dávky warfarinu došlo k signifikantnímu zvýšení průměrné AUC (+ 57 %) S-warfarinu. Tyto výsledky naznačují interakci vznikající pravděpodobně v důsledku inhibice isoenzymatického systému 2C9 cytochromu P450 kapecitabinem. U pacientů užívajících Xelodu zároveň s perorální antikoagulační léčbou kumarinovými deriváty by měla být antikoagulační odpověď (INR nebo protrombinový čas) pečlivě monitorována a dávka antikoagulancia přiměřeně upravena (viz bod 4.5).

Jaterní poškození. Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti podávání přípravku Xeloda u pacientů s jaterním poškozením by měli být pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou jater

pečlivě monitorování, a to bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost jaterních metastáz. Pokud dojde v důsledku léčby ke zvýšení bilirubinu na $> 3,0$ x horní hranice normy nebo ke zvýšení jaterních aminotransferáz (ALT, AST) na $> 2,5$ x horní hranice normy, mělo by být podávání přípravku Xeloda přerušeno. Monoterapie přípravkem Xeloda může být znovu zahájena při poklesu bilirubinu na $\leq 3,0$ x horní hranice normy nebo při snížení jaterních aminotransferáz na $\leq 2,5$ x horní hranice normy.

Renální poškození. U pacientů se středně závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 30-50 ml/min) je incidence nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně ve srovnání s celkovou populací zvýšena (viz bod 4.2 a 4.3).

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek obsahuje bezvodou laktózu jako pomocnou látku, neměli by pacienti se vzácnými vrozenými poruchami jako jsou intolerance galaktózy, deficiencie laktázy (Lapp) nebo glukózo-galaktózová malabsorpce tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Interakce s dalšími léčivými přípravky:

Antikoagulační léčba kumarinovými deriváty: u pacientů užívajících zároveň s přípravkem Xeloda kumarinová antikoagulancia jako jsou warfarin nebo fenpropakumon byly zaznamenány poruchy koagulačních parametrů a/nebo krvácení. Tyto nežádoucí účinky se objevily během několika dnů až několika měsíců po zahájení léčby přípravkem Xeloda a v několika případech v průběhu 1 měsíce po ukončení léčby přípravkem Xeloda. V klinické farmakokinetické interakční studii došlo při léčbě přípravkem Xeloda po podání jednotlivé dávky 20 mg warfarinu ke zvýšení AUC S-warfarinu o 57% a zároveň k 91% zvýšení hodnot INR. Vzhledem k tomu, že metabolismus R-warfarinu nebyl ovlivněn, tyto výsledky naznačují, že kapecitabin působí „down regulaci“ isoenzymu 2C9, ale nemá žádný vliv na isoenzymy 1A2 a 3A4. Pacienti užívající kumarinová antikoagulancia zároveň s přípravkem Xeloda by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost změn koagulačních parametrů (PT nebo INR) a dávka antikoagulancia by měla být odpovídajícím způsobem upravena.

Fenytoin: při současném užívání přípravku Xeloda s fenytoinem byly zaznamenány zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu, které v jednotlivých případech vyústily v symptomy fenytoinové intoxikace. Pacienti užívající fenytoin zároveň s přípravkem Xeloda by měli být pravidelně monitorováni s ohledem na možnost zvýšené plazmatické koncentrace fenytoinu.

Kyselina folinová: studie s kombinací Xelody a kyseliny folinové ukázala, že kyselina folinová nemá žádný větší vliv na farmakokinetiku přípravku Xeloda ani jeho metabolitů. Kyselina folinová však ovlivňuje farmakodynamiku přípravku Xeloda, jehož toxicita může být kyselinou folinovou zvýšena: maximální tolerovaná dávka (MTD) přípravku Xeloda užívaná samostatně při intermitentním režimu podávání je 3000 mg/m² za den, zatímco při užívání zároveň s kyselinou folinovou (30 mg perorálně 2x denně) je tato maximální tolerovaná dávka přípravku Xeloda jen 2000 mg/m² za den.

Sorivudin a jeho analogy: byly popsány klinicky významné interakce mezi sorivudinem a 5-FU vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy sorivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluoropyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být Xeloda podávána současně se sorivudinem ani jeho chemicky příbuznými analogy, jako je brivudin (viz odst 4.3). Mezi ukončením léčby sorivudinem nebo jeho chemicky příbuznými analogy, jako je brivudin a zahájením léčby přípravkem Xeloda musí být alespoň 4týdenní odstup.

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

Allopurinol: u 5-FU byly zaznamenány interakce s allopurinolem vedoucí k možnému snížení účinnosti 5-FU. Současné užívání allopurinolu a přípravku Xeloda by mělo být vyloučeno.

Interakce s cytochromem P-450: informace týkající se potenciálních interakcí s isoenzymy 1A2, 2C9 a 3A4, viz výše odstavec interakce s kumarinovými deriváty.

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

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

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

Bevacizumab: bevacizumab nemá za přítomnosti oxaliplatinu klinicky významný vliv na farmakokinetické parametry kapecitabinu a jeho metabolitů.

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

4.6 Těhotenství a kojení

Nebyly provedeny žádné studie u těhotných žen užívajících přípravek Xeloda. Lze však předpokládat, že by v případě podávání těhotným ženám mohla Xeloda způsobit poškození plodu. Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat způsobovalo podávání přípravku Xeloda embryoletalitu a teratogenitu. Tyto nálezy jsou očekávanými účinky fluoropyrimidinových derivátů. Xeloda je kontraindikována v průběhu těhotenství. Ženám v reprodukčním věku je třeba doporučit, aby se vyhýbaly otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Xeloda. V případě otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Xeloda musí být pacientce objasněno potenciální riziko pro plod.

Není známo, zda je Xeloda vylučována do mateřského mléka u lidí. U kojících myší bylo v mléce nalezeno značné množství kapecitabinu a jeho metabolitů. Při léčbě přípravkem Xeloda by mělo být kojení přerušeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Nejčastěji hlášenými a/nebo klinicky relevantními nežádoucími účinky léčiva byly gastrointestinální obtíže (zejména průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha a stomatitida), syndrom ruka-noha (palmárně-plantární erytrodysestézie), únava, asténie, anorexie, kardiotoxicita, zhoršení renální dysfunkce u preexistující poruchy renálních funkcí a tromboembolismus.

b. Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky považované vyšetřujícími za možná, pravděpodobně nebo vzdáleně související s podáváním přípravku Xeloda jsou shrnuty v tabulce 4 pro přípravek Xeloda podávaný samostatně a v Tabulce 5 pro přípravek Xeloda podávaný v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích. Nežádoucí účinky jsou dále uspořádány podle četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100, < 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000, < 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Monoterapie přípravkem Xeloda:

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

Tabulka 4 Souhrn nežádoucích účinků souvisejících s léčbou při monoterapii přípravkem Xeloda v

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpes virové infekce, Nasofaryngitida, infekce dolních dýchacích cest	Sepse, infekce močového traktu, celulitida, zonsilitida, faryngitida, orální kandidóza, chřipka, gastroenteritida, mykotická infekce, Infekce, absces v zubu
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</i>	-	-	Lipom
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	-	Neutropenie, anemie	Febrilní neutropenie, pancytopenie, Granulocytopenie, Trombocytopenie, leukopenie, hemolytická anemie, Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) zvýšen/ protrombinový čas prodloužen
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	-	Hypersenzitivita

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Anorexie	Dehydratace, pokles chuti k jídlu, pokles tělesné hmotnosti	Diabetes, hypokalemie, poruchy chuti k jídlu, malnutrice, hypertriglyceridemie,
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Insomnie, deprese	Stav zmatenosti, panická ataka, depresivní nálada, pokles libida
<i>Poruchy nervového systému</i>	-	Bolest hlavy, letargie, závrať, parestázie, dysgeusie	Afázie, porucha paměti, ataxie, synkopa, porucha rovnováhy, porucha smyslového vnímání, periferní neuropatie
<i>Poruchy oka</i>	-	Zvýšené slzení, konjunktivitida, podráždění očí	Snížená zraková ostrost, diplopie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	-	-	Vertigo, bolest ucha
<i>Srdeční poruchy</i>	-	-	Nestabilní angina pectoris, angina pectoris, ischemie myokardu, atriální fibrilace, arytmie, Tachykardie, sinusová tachykardie, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	-	Tromboflebitida	Trombóza hlubokých žil, hypertenze, petechie, hypotenze, návaly, chlad v periferních částech těla
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	-	Dyspnoe, epistaxe, kašel, rýma	Plicní embolie, pneumotorax, hemoptýza, astma, dušnost námahová
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem, zvracení, nausea, stomatitida, bolest břicha	Gastrointestinální krvácení, zácpa, bolest horní poloviny břicha, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech,	Obstrukce střeva, ascites, enteritida, gastritida, dysfagie, bolest dolní poloviny břicha, ezofagitida, břišní diskomfort, gastroezofageální reflux, kolitida, krev ve stolici
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Hyperbilirubinemie, abnormality jaterních testů	Žloutenka

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>	Méně časté <i>Závažné a/nebo život ohrožující (stupeň 3-4) nebo považované za medicínsky relevantní</i>
<i>Poruchy kůže a podkonž tkáně</i>	Syndrom palmo-plantární erytrodysestézie	Vyrážka, alopecie, erytém, suchá kůže, pruritus, hyperpigmentace kůže, makulární exantém, šupinkovatení kůže, dermatitida, poruchy pigmentace, poruchy nehtů	Vřed na kůži, vyrážka, kopřivka, fotosenzitivní reakce, palmární erytém, otok obličeje, purpura
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	-	Bolest končetin, bolest zad, artralgie	Otok kloubu, bolest kostí, bolest v obličeji, svalová a kosterní ztuhlost, svalová slabost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	-	Hydronefróza, inkontinence moči, hematurie, nykturie, Zvýšení kreatinimu v krvi
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	-	-	Vaginální krvácení
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Únava, asténie	Pyrexie, letargie, periferní edém, nevolnost, bolest na hrudi	Edém, zimnice, onemocnění podobné chřipce, třesavka, ztuhlost, zvýšení tělesné teploty
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	-	-	Puchýře, předávkování

Xeloda v kombinované léčbě:

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravku Xeloda v kombinaci s různými režimy chemoterapie v rozličných indikacích vycházejících z bezpečnostních dat od více než 1400 pacientů. Nežádoucí účinky jsou přiřazeny do příslušných skupin frekvence (velmi časté nebo časté) podle své nejvyšší incidence pozorované v jakékoli z hlavních klinických studiích a jsou pouze přiřazeny, pokud se vyskytly **navíc** ve srovnání s nežádoucími účinky při monoterapii Xelodou nebo které se vyskytly s **vyšší frekvencí** v porovnání s monoterapií Xelodou (viz tabulka 4). Méně časté nežádoucí účinky zaznamenané u přípravku Xeloda v kombinované terapii jsou shodné s nežádoucími účinky zaznamenanými u přípravku Xeloda v monoterapii nebo zaznamenané při monoterapii u kombinovaných přípravků (v literatuře a/nebo v příslušném SPC).

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

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

Tělesný systém	Velmi časté <i>Všechny stupně</i>	Časté <i>Všechny stupně</i>
<i>Infekce a infestace</i>	-	Herpes zoster, infekce močového traktu, orální kandidóza, infekce horních cest dýchacích, rhinitis, chřipka, ⁺ infekce
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	⁺ Neutropenie, ⁺ leukopenie, ⁺ anemie, ⁺ neutropenická horečka, trombocytopenie	Útlum kostní dřeně, ⁺ febrilní neutropenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	-	Hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Pokles chuti k jídlu	Hypokalemie, hyponatremie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypergykémie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	-	Poruchy spánku, anxieta
<i>Poruchy nervového systému</i>	Poruchy chuti, parestézie a dyzestázie, periferní neuropatie, dysgeuzie, bolest hlavy	Neurotoxická, tremor, neuralgie, hypersenzitivní reakce
<i>Poruchy očí</i>	Zvýšené slzení	Poruchy zraku, suché oči
<i>Poruchy uší a labyrintu</i>	-	Tinnitus, hypacusis
<i>Srdční poruchy</i>	-	Fibrilace sící, srdeční ischemie/infarkt
<i>Cévní poruchy</i>	Otoky dolních končetin, hypertenze, ⁺ embolismus a trombóza	Návaly, hypotenze, hypertenzní krize
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Bolest v krku, poruchy citlivosti faryngu	Škytavka, faryngolaryngeální bolesti, dysfonie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa, dyspepsie	Krvácení do horní části zažívacího traktu, vřed v ústech, gastritida, abdominální distenze, gastroezofageální refluxní onemocnění, bolest úst, dysfagie, rektální hemoragie, bolest dolní části břicha
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	-	Abnormální jaterní funkce
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Alopecie, poruchy nehtů	Hyperhidróza, erytematózní vyrážka, urtikaria, noční pocení
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie, arthralgie, bolest končetin	Bolest čelisti, svalové křeče, trismus, svalová slabost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	-	Hematurie, proteinurie, pokles renální clearance kreatininu
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Pyrexie, slabost, ⁺ letargie	Zánět sliznic, bolest končetin, bolest, intolerance teploty, zimnice, bolesti na hrudi, chřipkovité příznaky, ⁺ horečka
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	-	Pohmožděliny

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

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:

Během poregistrační expozice byly zaznamenány tyto další závažné nežádoucí účinky:

- Velmi vzácně: stenóza slzovodu
- Velmi vzácně: během poregistrační expozice a během klinických studií bylo hlášeno selhání jater a cholestatická hepatitida

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom ruka-noha (viz bod 4.4)

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

Metaanalýza 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem v monoterapii nebo kapecitabinem v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom prsu) ukázala, že syndrom ruka-noha (všechny stupně) se vyskytl u 1788 (47%) pacientů po středním čase 155 [95% CI 135, 187] dní po začátku léčby kapecitabinem. Ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), snížení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg), zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech, prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let), ženské pohlaví a dobrý výkonnostní stav ECOG na začátku (0 versus ≥1).

Průjem (viz bod 4.4)

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

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byly následující proměnné statisticky významně spojeny se zvýšeným rizikem vzniku průjmu: zvýšení počáteční dávky kapecitabinu (gram), prodloužení trvání léčby (týdny), stoupající věk (v přírůstcích 10 let) a ženské pohlaví. Následující proměnné byly statisticky významně spojeny se sníženým rizikem vzniku průjmu: zvýšení kumulativní dávky kapecitabinu (0,1*kg) a zvýšení relativní intenzity dávky v prvních šesti týdnech.

Kardiotoxicita (viz bod 4.4)

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

Encefalopatie:

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

d. Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (viz bod 4.2)

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

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích byl stoupající věk (v přírůstcích 10 let) statisticky významně spojen se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Pohlaví

Výsledky metaanalýzy 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených kapecitabinem ukázaly, že ve všech kombinovaných studiích bylo ženské pohlaví statisticky významně spojeno se zvýšeným rizikem vzniku syndromu ruka-noha a průjmu a se sníženým rizikem vzniku neutropenie.

Pacienti s porušenou funkcí ledvin (viz bod 4.2, 4.4 a 5.2)

Analýza bezpečnostních dat od pacientů léčených přípravkem Xeloda v monoterapii (kolorektální karcinom) s výchozím renálním poškozením ukázala zvýšení incidence k léčbě vztažených nežádoucích účinků stupně 3 a 4 v porovnání s pacienty s normálními renálními funkcemi (36% pacientů bez renálního poškození n=268, oproti 41% s mírným poškozením, n=257, resp. 54% se středně závažným poškozením, n=59) (viz bod 5.2). Pacienti se středně závažným poškozením renálních funkcí vykazují zvýšení incidence snížení dávky (44%) oproti 33% u pacientů bez renálního poškození a 32% u pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí a zvýšení incidence časného přerušování léčby (21% přerušování během prvních dvou cyklů) oproti 5% u pacientů bez renálního poškození a 8% u pacientů s mírným renálním poškozením.

4.9 Předávkování

Akutní předávkování se projevuje nauzeou, zvracením, průjmem, mukositidou, gastrointestinální iritací a krvácením a útlumem kostní dřeně. Léčebná opatření při předávkování by měla zahrnovat obvyklé terapeutické a podpůrné postupy k úpravě stávajícího klinického stavu a předcházení dalších možných komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatikum (antimetabolit), ATC kód: L01BC06

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

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

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

Karcinom tlustého střeva a kolorektální karcinom:

Adjuvantní léčba přípravkem Xeloda při karcinomu tlustého střeva

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

V předem plánované multivariační Coxově analýze byla prokázána superiorita Xelody ve srovnání s bolusovým 5-FU/LV. V plánu statistické analýzy byly předem definovány následující faktory zahrnuté do modelu: věk, doba od operace do randomizace, pohlaví, vstupní hladina CEA, vstupní stav lymfatických uzlin a stát. V celé randomizované populaci byla Xeloda lepší ve srovnání s 5-FU/LV při hodnocení přežití bez nemoci (poměr rizik 0,849; 95% CI 0,739 - 0,976; p = 0,0212), stejně jako při hodnocení celkového přežití (poměr rizik 0,828; 95% CI 0,705 - 0,971; p = 0,0203). V současné době nejsou k dispozici data o kombinaci Xelody s dalšími léky užívanými při chemoterapii v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva.

Monoterapie přípravkem Xeloda při léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Údaje ze dvou multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných klinických studií fáze III s identickým designem (SO14695; SO14796) opravňují použití přípravku Xeloda jako léku první linie k léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. V těchto studiích bylo 603 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem Xeloda (1250 mg/m²/den po dobu dvou týdnů s následnou týdenní přestávkou; podáváno ve 3týdenních cyklech). Celkem 604 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU a leukovorinem (režim Mayo: 20 mg/m² leukovorinu i.v. s následným i.v. bolusem 5-FU v dávce 425 mg/m² 1. až 5. den léčby, každých 28 dní). Celková míra objektivní odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byla 25,7% (Xeloda) oproti 16,7% (režim Mayo); p < 0,0002. Medián doby do progresse onemocnění byl 140 dní (Xeloda) oproti 144 dnům (režim Mayo). Medián doby přežití byl 392 dní (Xeloda) oproti 391 dnům (režim Mayo). V současné době nejsou k dispozici komparativní data srovnávající monoterapii přípravkem Xeloda při kolorektálním karcinomu s kombinovanými režimy v první linii.

Kombinační léčba v první linii u metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku

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

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

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

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

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

Tabulka 7 Klíčové výsledky účinnosti v analýze non-inferiority ve studii NO16966

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

*EPP=nemocní splňující vstupní kritéria (eligible patient population); **ITT=všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)

Data z randomizované, kontrolované studie fáze III (CAIRO) podporují použití Xelody v úvodní dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem v první linii léčby nemocných s metastatickým karcinomem tlustého střeva a konečníku. Celkem 820 nemocných bylo randomizováno buď k léčbě sekvenční (n=410) nebo k léčbě kombinační (n=410). Sekvenční léčba sestávala z první linie léčby Xelodou (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů), druhé linie léčby irinotekanem (350 mg/m² v den 1) a třetí linie léčby kombinací kapecitabin (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Kombinační léčba sestávala z první linie léčby Xelodou (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m² v den 1) (XELIRI) a druhé linie léčby kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dnů) s oxaliplatinou (130 mg/m² v den 1). Všechny léčebné cykly byly podávány v intervalu 3 týdnů. V první linii léčby byla v populaci intent-to-treat střední doba přežití bez progresse při monoterapii Xelodou 5,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 5,1-6,2 měsíce) a 7,8 měsíce (95% interval spolehlivosti 7,0 - 8,3 měsíce; p=0,0002) pro XELIRI.

Data z průběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze II (AIO KRC 0604) podporují užití Xelody v úvodní dávce 800 mg/m² po dobu dvou týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby nemocných s metastatickým karcinomem tlustého střeva a konečníku. Celkem 115 nemocných bylo randomizováno k léčbě Xelodou v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: Xeloda (800 mg/m² po dobu dvou týdnů s následnou 7-denní přestávkou), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutové infúzi v den 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 až 90-minutové infúzi den 1 každé 3 týdny); celkem 118 nemocných bylo randomizováno k léčbě Xelodou v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem: Xeloda (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou 7-denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m² ve dvouhodinové infúzi den 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg v 90-minutové infúzi v den 1 každé 3 týdny). Po 6 měsících byla v populaci intent-to-treat doba přežití bez známek progresse 80 % (XELIRI plus bevacizumab) oproti 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celková četnost odpovědí (kompletní odpověď plus částečná odpověď) činila 45 % (XELOX plus bevacizumab oproti 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Kombinační léčba ve druhé linii u metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku

Data z multicentrické randomizované kontrolované studie fáze III (NO16967) podporují použití Xelody v kombinaci s oxaliplatinou ve druhé linii léčby metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku. V této studii bylo 627 nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří byli v první linii léčeni irinotekanem v kombinaci s fluoropyrimidinovým režimem, randomizováno k léčbě

režimem XELOX nebo FOLFOX-4. Dávkovací schéma režimů XELOX a FOLFOX-4 (bez přidání placebo nebo bevacizumabu) je uvedeno v tabulce 6. Bylo prokázáno, že v populaci intent-to-treat ani v populaci per protokol není režim XELOX horší než režim FOLFOX-4 při hodnocení doby přežití bez progresu (viz tabulka 8). Výsledky ukazují, že při hodnocení celkového přežití je režim XELOX rovnocenný režimu FOLFOX-4 (viz tabulka 8). Medián doby sledování v populaci intent-to-treat činil 2,1 roku; v tabulce 8 jsou uvedena rovněž data z analýzy po dalších 6 měsících sledování.

Tabulka 8 Klíčové výsledky účinnosti v analýze non-inferiority ve studii NO16967

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

*PPP=nemocní léčení dle protokolu (per-protocol population); **ITT=všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)

Pokročilý karcinom žaludku:

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

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

- ECF: epirubicin (50 mg/m² jako bolus vždy v den 1 každé 3 týdny), cisplatina (60 mg/m² ve formě infuze trvající 2 hodiny vždy v den 1 každé 3 týdny) a 5-FU (200 mg/m² denně ve formě kontinuální infuze využívající centrální žilní přístup).

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

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

Přípravek Xeloda byl také používán v kombinaci s oxaliplatinou v léčbě pokročilého karcinomu žaludku. Studie monoterapie přípravkem Xeloda naznačují, že u pokročilého karcinomu žaludku je přípravek Xeloda aktivní.

Karcinom tlustého střeva a konečníku a karcinom žaludku: metaanalýza

Metaanalýza šesti klinických studií (studie SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podporuje nahrazení 5-FU Xelodou v monoterapii i kombinační léčbě gastrointestinálních nádorů. Společná analýza zahrnuje 3097 nemocných léčených režimy s Xelodou a 3074 nemocných léčených režimy s 5-FU. Střední doba celkového přežití činila 703 dní (95% interval spolehlivosti 671; 743) u nemocných léčených režimem s Xelodou a 683 dní (95% interval spolehlivosti 648; 715) u nemocných léčených režimem s 5-FU. Poměr rizik pro celkové přežití měl hodnotu 0,96 (95% interval spolehlivosti 0,90; 1,02), což ukazuje, že režimy s Xelodou jsou ekvivalentní režimům s 5-FU.

Karcinom prsu:

Kombinovaná terapie s přípravkem Xeloda a docetaxelem v lokální léčbě pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu

Údaje z jedné multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze III podporují užití přípravku Xeloda v kombinaci s docetaxelem v léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu po selhání cytotoxické chemoterapie, zahrnující antracyklin. V této studii bylo k léčbě přípravkem Xeloda randomizováno 255 pacientů (1250 mg/m² 2x denně po dobu dvou týdnů s následující týdenní přestávkou a docetaxel 75 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Celkem 256 pacientů bylo randomizováno k léčbě samotným docetaxelem (100 mg/m² ve formě intravenózní infuze trvající 1 hodinu každé 3 týdny). Doba přežití byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou přípravkem Xeloda + docetaxelem (p=0,0126). Medián doby přežití byl 442 dní (Xeloda + docetaxel) oproti 352 dnům (samotný docetaxel). Celková míra objektivní odpovědi v celé randomizované populaci (dle posouzení zkoušejícího) byla 41,6 % (Xeloda + docetaxel) oproti 29,7 % (samotný docetaxel); p=0,0058. Doba do progresu onemocnění byla delší ve větvi s kombinovanou léčbou přípravkem Xeloda a docetaxelem (p< 0,0001). Medián doby do progresu onemocnění byl 186 dní (Xeloda + docetaxel) oproti 128 dnům (samotný docetaxel).

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

Údaje ze dvou multicentrických klinických studií II. fáze podporují užití přípravku Xeloda v monoterapii k léčbě pacientů po selhání chemoterapeutického režimu zahrnujícího taxany a antracykliny nebo pacientů, u kterých není další léčba antracykliny indikována. V těchto studiích bylo celkem 236 pacientů léčených přípravkem Xeloda (1250 mg/m² 2 x denně po dobu 2 týdnů s následující týdenní přestávkou). Celková míra objektivní odpovědi (dle posouzení zkoušejícího) byla

20 % (první studie) a 25 % (druhá studie). Medián doby do progresu onemocnění byl 93 a 98 dní. Medián doby přežití byl 384 a 373 dní.

Všechny indikace:

Metaanalýza 13 klinických hodnocení s daty od více než 3800 pacientů léčených Xelodou v monoterapii nebo Xelodou v kombinaci s různými režimy chemoterapie v mnohých indikacích (karcinom tlustého střeva, kolorektální karcinom, karcinom prsu) ukázala, že pacienti léčení Xelodou, u nichž se vyvinul syndrom ruka-noha, měli delší celkové přežití ve srovnání s pacienty, u kterých ke vzniku syndromu ruka-noha nedošlo: medián celkového přežití 29,0 měsíců (95% CI 26,0; 31,6) vs 15,9 měsíců (95% CI 15,0; 17,0) s poměrem rizik 0,59 (95% CI 0,54; 0,64).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kapecitabinu byla hodnocena v rozmezí dávek 502-3514 mg/m²/den. Parametry kapecitabinu, 5'-deoxy-5-fluorocytidinu (5'-DFCR) a 5'-deoxy-5-fluorouridinu (5'-DFUR) měřené 1. a 14. den byly obdobné. AUC 5-FU byla o 30-35 % vyšší 14.den. Vzhledem k nelineární farmakokinetice účinného metabolitu vede redukce dávek kapecitabinu ke snížení systémové expozice 5-FU více než proporcionálně vzhledem k dávce.

Absorpce: po perorálním podání je kapecitabin rychle a rozsáhle absorbován s následnou výraznou konverzí na metabolity 5'-DFCR a 5'-DFUR. Podávání zároveň s jídlem snižuje míru absorpce kapecitabinu, což však vede pouze k malému ovlivnění AUC 5'-DFUR a AUC následného metabolitu 5-FU. Čtrnáctý den při podávání dávek 1250 mg/m² po jídle byly vrcholové plazmatické koncentrace (C_{max} v µg/ml) pro kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU a FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 a 5,46. Čas k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (T_{max} v hodinách) byl 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 a 3,34. AUC_{0-∞} v µg/h/ml byla 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 a 36,3.

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

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

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

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

Asi 3 % podané dávky se vyloučí močí v nezměněné formě.

Kombinovaná léčba: studie fáze I hodnotící vliv přípravku Xeloda na farmakokinetiku docetaxelu nebo paklitaxelu a naopak neprokázaly žádný účinek přípravku Xeloda na farmakokinetiku docetaxelu ani paklitaxelu (C_{max} a AUC) a taktéž žádný účinek docetaxelu nebo paklitaxelu na farmakokinetiku 5'-DFUR.

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

Pacienti s jaterním poškozením v důsledku metastáz v játrech: podle farmakokinetických studií u pacientů s karcinomem a s mírným až středně závažným jaterním poškozením v důsledku jaterních metastáz může biologická dostupnost kapecitabinu a expozice 5-FU vzrůstat ve srovnání s pacienty bez jaterního poškození. Nejsou žádné farmakokinetické údaje týkající se použití u pacientů s těžkým jaterním poškozením.

Pacienti s renálním poškozením: ve farmakokinetických studiích u pacientů s karcinomem a s mírným až těžkým renálním poškozením nebyl prokázán vliv clearance kreatininu na farmakokinetiku intaktní látky a 5-FU. Bylo zjištěno, že clearance kreatininu ovlivňuje systémovou expozici 5'-DFUR (35% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50%) a FBAL (114% zvýšení AUC při snížení clearance kreatininu o 50%). FBAL je metabolit bez antiproliferativní aktivity.

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

Etnické faktory: Hodnoty C_{max} a AUC kapecitabinu byly následně po perorálním podání v dávce 825 mg/m^2 dvakrát denně po dobu 14 dnů o 36 % respektive 24 % nižší u japonských pacientů ($n=18$) ve srovnání s hodnotami u pacientů bílé rasy ($n=22$). Japonští pacienti měli také o 25 % nižší hodnoty C_{max} a o 34 % nižší hodnoty AUC FBAL než pacienti bílé rasy. Klinický význam těchto rozdílů je neznámý. K žádným významným odchylkám nedošlo v expozici vůči ostatním metabolitům (5'-DFUR, 5'-DFUR a 5-FU).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek vedlo perorální denní podávání kapecitabinu opicím rodu cynomolgus a myším k toxickým účinkům na gastrointestinální, lymfatický a hemopoetický systém, což je pro fluoropyrimidiny typické. Tyto toxické účinky byly reverzibilní. Dále byly po podání kapecitabinu pozorovány toxické účinky na kůži charakterizované degenerativními/regresivními změnami. Kapecitabin neměl toxické účinky na játra a CNS. Kardiovaskulární toxicita (např. prodloužení intervalu PR a QT) byla zaznamenána u opic rodu cynomolgus po intravenózním podání (100 mg/kg), nikoli však po opakovaných perorálních dávkách ($1379 \text{ mg/m}^2/\text{den}$).

Dvouletá studie kancerogenity u myší neprokázala žádné kancerogenní účinky kapecitabinu.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

bezvodá laktóza,
sodná sůl kroskarmelózy,
hypromelóza,
mikrokrytalická celulóza,
magnesium-stearát.

Potah tablety:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171),
žlutý a červený oxid železitý (E172),
mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Druh obalu: PVC/PE/PVDC blistry.

Velikost balení: 120 potahovaných tablet (12 blisterů po 10 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/163/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. února 2001
Datum prvního prodloužení: 2. února 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.