

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АПСИБИН

(APCIBIN)

Склад:

діюча речовина: capecitabine;

1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна (Avicel PH112), гіпромелоза (6 cps), лактоза безводна DCL22, магнію стеарат, опадрай рожевий 03A540004 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172)) – для таблеток по 150 мг, опадрай рожевий 03A540003 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172)) – для таблеток по 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 150 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, двоопуклі, довгасті з гравіюванням «150» з одного боку та «RDY» з іншого;

таблетки по 500 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, двоопуклі, довгасті з гравіюванням «500» з одного боку та «RDY» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину. Код АТХ L01B C06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Капецитабін – нецитотоксична похідна фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки – фторурацил (5-ФУ). Капецитабін активується в декілька ферментних етапів. Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається у тканині пухлини під дією пухлинного ангіогенного фактора тимідинфосфорилази, що, таким чином, зводить до мінімуму системний вплив 5-ФУ на здорові тканини організму. На моделях ракових ксенотрансплантатів людини

капецитабін продемонстрував синергічний ефект у комбінації з доцетакселем, що може бути пов'язано з підвищенням активності тимідинфосфорилази доцетакселем.

Докази свідчать, що метаболізм 5-ФУ анаболічним шляхом блокує реакцію метилювання дезоксиуридилової кислоти до тимідилової кислоти, таким чином перешкоджаючи синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Вбудовування 5-ФУ також пригнічує синтез РНК та протеїнів. Оскільки ДНК та РНК необхідні для ділення та росту клітин, 5-ФУ може спричинити дефіцит тимідину, що сприяє незбалансованому росту та загибелі клітин. Впливи на ДНК та РНК більш виражені у клітинах з більш інтенсивною проліферацією і з вищим рівнем метаболізму 5-ФУ.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502-3514 мг/м²/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидифлюоридину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидифлуоридину (5'-ДФУР) на день 1-й і 14-й були подібними. На день 14-й показник AUC 5-ФУ був на 30-35 % вищим. Зниження дози капецитабіну призводило до зниження експозиції 5-ФУ більше ніж пропорційно до дози внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

Всмоктування

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація у метаболіти 5'-дезоксидифлюоридин (5'-ДФЦТ) і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату після прийому їжі у дозі 1250 мг/м² на 14-й день максимальні концентрації C_{max} капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили відповідно 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації T_{max} дорівнює 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 години, а AUC – 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3 мкг х год/мл відповідно.

Розподіл

Дослідження плазми людини *in vitro* продемонстрували, що для капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-ФУ зв'язок з білками крові (головним чином з альбуміном) становить відповідно 54 %, 10 %, 62 % і 10 %.

Метаболізм

Метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується у 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться в основному у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази. Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні. Подальша ферментна біотрасформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується у стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтам з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах становила 3,2 (діапазон від 0,9 до 8,0). Відношення концентрації 5-ФУ у пухлині до концентрації у плазмі крові становило 21,4 (діапазон від 3,9 до 59,9, N=8), у той час як відношення концентрації у здорових тканинах до

концентрації у плазмі крові становило 8,9 (діапазон від 3,0 до 25,8, N=8). При вимірюванні активності тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорилази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного – дигідро-5-фторурацилу (ФУН₂). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-уреїдопропіоназою ФУПК до α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ), що виявляється в сечі. Цей процес проходить під впливом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), активність якої обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну.

Виведення

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 години.

Капецитабін та метаболіти капецитабіну в основному виводяться із сечею. Екскреція із сечею – 95,5 %, з калом – 2,6 %. Основним метаболітом у сечі є ФБАЛ, який становить 57 % прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

Комбінована терапія

У дослідженнях фази I не було виявлено впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та паклітакселу ($C_{\max}$ та AUC) та впливу доцетакселу та паклітакселу на фармакокінетику капецитабіну та 5'-ДФУР.

Фармакокінетика в особливих клінічних групах.

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м² двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубіну, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5Г-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

Пацієнти з метастазуючим ураженням печінки. Згідно з даними фармакокінетичних досліджень у пацієнтів із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, зумовленим метастазами, біодоступність капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з такою у пацієнтів без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки відсутні.

Пацієнти з порушенням функції нирок. При різному ступені (від легкого до тяжкого) ниркової недостатності в онкохворих фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежать від кліренсу креатиніну (КК). КК впливає на величину AUC 5'-ДФУР (збільшення AUC на 35 % – при зниженні КК на 50 %) і ФБАЛ (збільшення AUC на 114 % при зниженні КК на 50 %). ФБАЛ – метаболіт, що не має антипроліферативної активності.

Пацієнти літнього віку. Базуючись на даних популяційного фармакокінетичного аналізу, що включав пацієнтів широкого вікового діапазону (27–86 років), з яких 234 пацієнти (46 %) були віком від 65 років, вік не впливає на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % супроводжувалося

збільшенням AUC ФБАЛ на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

Етнічні фактори. Після перорального застосування 825 мг/м² капецитабіну двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) C_{max} капецитабіну була нижчою на 36 %, а AUC – на 24 % порівняно з такою у пацієнтів європеїдної раси (N=22). А також для ФБАЛ, пацієнти японської національності мали C_{max} капецитабіну нижчу на 25 % і AUC нижчу на 34 % порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Клінічна значущість цієї різниці невідома. Не спостерігається суттєвої різниці в експозиції інших метаболітів (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-ФУ).

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози:

- місцевий розповсюджений або метастазуючий рак молочної залози, у поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включає препарати антрациклінового ряду;
- місцевий розповсюджений або метастазуючий рак молочної залози, як монотерапія після неефективної хіміотерапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду, або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

Рак ободової кишки, колоректальний рак:

- рак ободової кишки, в ад'ювантній терапії хірургічного лікування раку III стадії (стадія C за Дьюком);
- метастатичний колоректальний рак.

Рак шлунка:

препарат для першої лінії лікування розповсюдженого раку шлунка, у комбінації з препаратами на основі платини.

Протипоказання.

- Тяжкі, у тому числі неочікувані, реакції на лікування фторпіримідином в анамнезі.
- Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, або фторурацилу.
- Відома повна відсутність активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»).
- Період вагітності та годування груддю.
- Пацієнти з тяжкою лейкопенією, нейтропенією, тромбоцитопенією.

- Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Нещодавнє або супутнє лікування бривудином (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» з приводу взаємодії з іншими лікарськими засобами).
- Протипоказання для застосування будь-якого лікарського засобу, що застосовують у комбінації.

Особливі заходи безпеки.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження препарату у навколишнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану систему збору відходів при наявності такої.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії були виконані лише у дорослих пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Бривудин.

Описана клінічно значуща взаємодія між бривудином та фторпіримідинами (наприклад капецитабіном, 5-фторурацилом, тегафуром) у результаті пригнічення дигідропіримідин-дегідрогенази бривудином. Ця взаємодія, що спричиняє підвищення токсичності фторпіримідину, потенційно може призвести до летального наслідку. Таким чином, бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Повинен бути період очікування щонайменше 4 тижні між завершенням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну.

Антикоагулянти кумаринового ряду.

Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і виникнення кровотеч через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, і в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування препаратом. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном призводило до збільшення AUC варфарину на 57 % і МНО на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. У пацієнтів, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНО або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

Субстрати цитохрому P450 2C9.

Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та інших лікарських засобів, що метаболізуються ізоферментом 2C9 системи цитохрому P450, за винятком варфарину, не проводили. Необхідно з обережністю призначати капецитабін із цими препаратами (наприклад з фенітоїном).

Фенітоїн.

При одночасному застосуванні капецитабіну та фенітоїну повідомляли про окремі випадки підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові, що супроводжувалися симптомами інтоксикації фенітоїном. У пацієнтів, які приймають капецитабін одночасно з фенітоїном, рекомендується регулярно контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові.

Фолінова кислота/фолієва кислота.

Фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку капецитабіну, що може призвести до збільшення токсичності лікарського засобу: максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, а при комбінованому застосуванні з фоліновою кислотою (30 мг перорально двічі на добу) – лише 2000 мг/м² на добу. Підвищена токсичність можлива при переході з 5-FU/LV на схему лікування капецитабіном. Це також може спостерігатися при застосуванні фолієвої кислоти з метою усунення дефіциту фолієвої кислоти через схожість між фоліновою та фолієвою кислотами.

Антациди.

Вивчали вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику капецитабіну. Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид, незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР) у плазмі крові; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБА) капецитабіну вони не впливають.

Алопуринол.

Спостерігалася взаємодія між алопуринолом та 5-фторурацилом з можливим зниженням ефективності 5-фторурацилу. У зв'язку з цим слід уникати одночасного застосування капецитабіну та алопуринолу.

Інтерферон альфа.

Максимальна переносима доза капецитабіну становить 2000 мг/м² на добу при комбінованому застосуванні з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м² на добу) порівняно з 3000 мг/м² на добу при застосуванні капецитабіну в режимі монотерапії.

Променева терапія.

Максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м² на добу при безперервному курсі променевої терапії або щоденному, у період з понеділка по п'ятницю, 6-тижневому курсі променевої терапії.

Оксаліплатин.

При комбінованому застосуванні капецитабіну і оксаліплатину з або без бевацизумабу не відзначено клінічно значущої різниці в експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної

платини і сумарної платини.

Бевацизумаб.

Не відзначено клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів присутності при наявності оксаліплатину.

Взаємодія «лікарський засіб – їжа».

У всіх клінічних дослідженнях пацієнти були проінструктовані про прийом капецитабіну протягом 30 хвилин після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні капецитабіну з їжею, рекомендується приймати лікарський засіб під час їди. Прийом капецитабіну з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування препарату.

Особливості застосування.

Токсична дія, що залежить від дози.

Токсична дія, що залежить від дози, виражається у діареї, болю у животі, нудоті, стоматиті, долонно-підшовному синдромі (відомий як долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією). Більшість побічних реакцій оборотні і не потребують повної відміни лікарського засобу, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея.

За пацієнтами із тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідrataцію і відновлення втрати електролітів при дегідrataції. За показанням якомога раніше рекомендується призначати стандартні протидіарейні препарати (наприклад лоперамід). Діарея II ступеня за критеріями Національного онкологічного інституту Канади (NCIC CTC, версія 2) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4-6 разів на добу або дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7-9 разів на добу або нетримання калу і мальабсорбція. Діарея IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій ≥ 10 /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу лікарського засобу слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дегідrataція.

Необхідно попереджувати розвиток дегідrataції та здійснювати корекцію дегідrataції у разі її виникнення. Дегідrataція може швидко розвинути у пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю. Дегідrataція може спричинити гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок або якщо капецитабін застосовувати одночасно з лікарськими засобами з відомою нефротоксичною дією. Гостра ниркова недостатність у результаті дегідrataції може бути потенційно летальною. При появі дегідrataції II ступеня (або вище) лікування капецитабіном необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідrataції. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідrataції та корекції/контролі причин преципітації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Корекцію дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводити у разі

необхідності.

Долонно-підшовний синдром.

Долонно-підшовний синдром також відомий як долонно-підшовні шкірні реакції або долонно-підшовна еритродизестезія, або периферична еритема, спричинена хіміотерапією.

Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов та/або дискомфортом.

Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підшов; спричинений цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого.

Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь та/або підшов і/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам працювати або займатися повсякденною діяльністю. Персистуючий або тяжкий долонно-підшовний синдром (II ступеня або вище) може зрештою призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта.

У разі появи долонно-підшовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам, які одночасно отримують капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну В₆ (піридоксин) не рекомендується з метою симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Деякі дані свідчать про те, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували капецитабін.

Кардіотоксичність.

Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптовий летальний наслідок, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомляли про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію «Torsades de Pointes» та брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні капецитабіну пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно проявляти обережність.

Гіпо- або гіперкальціємія.

Під час лікування капецитабіном повідомляли про гіпо- або гіперкальціємію. Слід бути обережними пацієнтам із наявною гіпо- або гіперкальціємією.

Захворювання центральної або периферичної нервової системи.

При призначенні капецитабіну пацієнтам із захворюванням центральної або периферичної нервової системи, такими як, наприклад, метастази у головний мозок або невропатія, необхідно

проявляти обережність.

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів.

При призначенні капецитабіну пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням електролітного балансу необхідно проявляти обережність, оскільки застосування капецитабіну може призводити до погіршення їх перебігу.

Антикоагулянти – похідні кумарину.

У ході дослідження взаємодії з одноразовим застосуванням варфарину спостерігалось суттєве збільшення середньої величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 8-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, у результаті пригнічення капецитабіном ізоферменту 2C9 цитохрому P450. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

Бривудин

Бривудин не можна одночасно застосовувати з капецитабіном. Після такої лікарської взаємодії повідомляли про летальні випадки. Повинен бути період очікування щонайменше потягом 4 тижнів між завершенням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі випадкового прийому бривудину пацієнтам, які отримують лікування капецитабіном, слід вжити ефективних заходів з метою зменшення токсичності капецитабіну. Рекомендується негайна госпіталізація. Слід розпочати усі необхідні заходи з метою попередження системних інфекцій та дегідратації.

Порушення функції печінки.

У зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності препарату у хворих з порушенням функції печінки застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня, незалежно від наявності або відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більше ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 раза порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід зупинити. Лікування капецитабіном як монотерапією можна відновити при зниженні рівня білірубину і активності печінкових трансаміназ нижче вказаних меж.

Порушення функції нирок.

Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з загальною групою пацієнтів.

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).

Активність ДПД знижує швидкість катаболізму 5-фторурацилу. У зв'язку з цим у пацієнтів з дефіцитом активності ДПД підвищується ризик токсичних реакцій, пов'язаних із застосуванням фторпіримідинів, що включає, наприклад, стоматит, діарею, запалення слизових оболонок, нейтропенію та нейротоксичність. Токсичні реакції, пов'язані з дефіцитом ДПД, зазвичай виникають під час першого циклу лікування або після підвищення дози.

Повний дефіцит ДПД

Повний дефіцит ДПД виникає рідко (в 0,01-0,5 % осіб європеїдної раси).

Для пацієнтів з повною відсутністю активності ДПД немає дози з доведеною безпекою.

Пацієнти з повним дефіцитом ДПД схильні до високого ризику небезпечних для життя або летальних токсичних реакцій і їм не слід застосовувати лікарський засіб Апсибін.

Частковий дефіцит ДПД

Частковий дефіцит ДПД, за оцінками, спостерігається у 3-9 % осіб європеїдної раси. Пацієнти із частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик розвитку тяжких та небезпечних для життя токсичних реакцій. Слід розглянути можливість використання більш низької початкової дози для таких пацієнтів з метою обмеження ризику виникнення серйозної токсичності. Дефіцит ДПД слід розглядати як параметр, який необхідно враховувати разом з іншими рутинними заходами щодо зниження дози.

Зниження початкової дози може вплинути на ефективність лікування.

Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати певну дозу пацієнтам з частковою активністю ДПД за результатами проведення специфічного тесту. Повідомляли, що DPYD*2A, с. 1679T>G варіації призводять до більшого зниження ферментної активності з вищим ризиком розвитку побічних реакцій між іншими видами варіацій. Вплив зменшення дози на ефективність на даний момент невизначений. Таким чином, у разі відсутності серйозних токсичних реакцій наступні дози препарату можуть бути збільшені за умови ретельного контролю стану пацієнта.

Тестування для виявлення дефіциту ДПД

Рекомендується проводити тестування за параметрами фенотипу та/або генотипу до початку лікування лікарським засобом, незважаючи на невизначеність щодо оптимальної методики тестування перед призначенням такого лікування. Слід брати до уваги застосовні клінічні настанови.

У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, а також у пацієнтів з негативним результатом тесту на наявність специфічних DPYD варіацій можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ «Передозування»). У разі гострої токсичності II-IV ступеня лікування слід негайно відмінити. Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування, базуючись на клінічній оцінці виникнення, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

Генотипові характеристики дефіциту ДПД

Тестування на рідкісні мутації гену DPYD до початку лікування може виявляти пацієнтів з дефіцитом ДПД. Чотири варіанти генотипу DPYD – с.1905 1G>A [також відомий як DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T та с.1236G>A/НарВ3 – можуть спричинити повну відсутність або зниження ферментативної активності ДПД. Інші рідкісні варіанти також можуть бути

пов'язані з підвищеним ризиком тяжких або небезпечних для життя токсичних реакцій.

Деякі гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в генетичному локусі DPYD (наприклад, комбінації цих чотирьох варіантів зі щонайменше одним алельним геном с.1905 1G>A або с.1679T>G), можуть спричинити повну або практично повну відсутність ферментної активності ДПД.

Пацієнти з деякими відомими гетерозиготними DPYD варіаціями (в тому числі DPYD*2A, с. 1679T>G, с. 2846A>T та с. 1236G>A/НарВ3 варіації) схильні до підвищеного ризику розвитку тяжких токсичних реакцій у разі лікування із застосуванням фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу с.1905 1G>A гену DPYD у пацієнтів європейської раси становить близько 1 %, 1,1 % – для с.2846A>T, 2,6-6,3 % – для варіантів с.1236G>A/НарВ3 та від 0,07 до 0,1 % – для с.1679T>G.

Дані щодо частоти зазначених чотирьох варіантів DPYD в інших популяціях, крім європейської раси, обмежені. На даний час ці чотири варіанти DPYD (с.1905 1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T та с.1236G>A/НарВ3) вважаються практично відсутніми у популяціях африканського (афроамериканського) або азійського походження.

Фенотипові характеристики дефіциту ДПД

Для фенотипової характеристики дефіциту ДПД рекомендується до початку лікування вимірювати у плазмі крові концентрації ендogenous субстрату ДПД – урацилу (U).

Підвищені концентрації урацилу до лікування пов'язані з підвищеним ризиком розвитку токсичних реакцій. Попри відсутність чітких порогових значень рівнів урацилу, за якими визначають повний та частковий дефіцит ДПД, рівні урацилу в крові ≥ 16 нг/мл та <150 нг/мл мають розглядатися як такі, що вказують на частковий дефіцит ДПД та можуть бути пов'язані із підвищеним ризиком розвитку токсичних реакцій під час лікування фторпіримідинами. Рівні урацилу в крові ≥ 150 нг/мл мають розглядатися як такі, що вказують на повний дефіцит ДПД та можуть бути пов'язані з ризиком розвитку небезпечних для життя або летальних токсичних реакцій під час лікування фторпіримідинами.

****Важливо:**** Порушення функції нирок асоціюється з підвищеним рівнем урацилу в крові, що може призвести до хибного діагнозу дефіциту ДПД і, як наслідок, до призначення недостатньої дози капецитабіну.

Офтальмологічні ускладнення.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо офтальмологічних ускладнень, таких як кератит або порушення з боку рогової оболонки, особливо при наявності порушень з боку органів зору в анамнезі. При клінічній необхідності слід розпочати лікування порушень зору.

Тяжкі шкірні реакції.

Застосування лікарського засобу Апсибин може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування капецитабіну пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

Оскільки лікарський засіб містить лактозу як допоміжну речовину, пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози-

галактози не слід застосовувати капецитабін.

Таблетки препарату Апсибін не слід подрібнювати або розрізати. При контакті пацієнта або доглядача з подрібненими або розрізаними таблетками препарату Апсибін можуть виникати побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам репродуктивного віку слід поради́ти запобігати вагітності протягом лікування капецитабіном. При настанні вагітності протягом лікування слід роз'яснити пацієнтці потенційний негативний вплив на плід. Слід застосовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та протягом 6 місяців після прийому останньої дози капецитабіну.

З огляду на результати досліджень на генотоксичність, пацієнтам чоловічої статі із партнерками репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та протягом 3 місяців після останньої дози капецитабіну.

Вагітність

Застосування капецитабіну вагітним не вивчалось, однак можна припустити, що застосування лікарського засобу Апсибін може бути шкідливим для плода при застосуванні вагітним. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин капецитабін спричиняв ембріолетальність та тератогенність, які є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. У період вагітності не слід застосовувати лікарський засіб Апсибін.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає капецитабін у грудне молоко людини. Дослідження щодо впливу капецитабіну на лактацію або присутності капецитабіну у грудному молоці людини не проводили. У грудному молоці лактуючих мишей були виявлені значні кількості капецитабіну та його метаболітів. Оскільки потенційна шкода для немовлят, які отримують грудне молоко, невідома, слід припинити годування груддю під час лікування капецитабіном та протягом 2 тижнів після прийому останньої дози.

Фертильність

Відсутні дані про вплив капецитабіну на фертильність. У базові дослідження застосування лікарського засобу Апсибін були включені тільки ті жінки репродуктивного віку та чоловіки, які погоджувалися застосовувати прийняті методи контролю народжуваності для запобігання вагітності протягом дослідження та відповідний термін потому. У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Лікарський засіб Апсибін може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб може призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Для всіх пацієнтів рекомендований ретельний моніторинг протягом першого циклу лікування.

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Дозування

Лікарський засіб Апсибін у таблетках приймати перорально, не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, ковтаючи цілими та запиваючи водою. Таблетки не слід подрібнювати або розділяти.

Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші особливості поводження з препаратом

Слід дотримуватися процедур безпечного поводження з цитотоксичними лікарськими засобами.

Моноterapia

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози: рекомендована початкова добова доза капецитабіну при ад'ювантної терапії становить 2500 мг/м² поверхні тіла, застосовувати у вигляді тритижневих циклів; приймати щодня протягом 2 тижнів, після чого зробити тижневу перерву. Сумарну добову дозу капецитабіну розподіляти на два прийоми (по 1250 мг/м² поверхні тіла зранку і ввечері). Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Комбінована терапія

Рак молочної залози: у комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза для лікування метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою у поєднанні з доцетакселом (75 мг/м² 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії). Премедикацію пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводити перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу пацієнтам, які отримують комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка: у режимі комбінованого лікування початкову дозу капецитабіну необхідно зменшити до 800-1000 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою або до 625 мг/м² 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м² у день 1-й) рекомендована початкова

доза становить 800 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення біологічного препарату бевацизумаб у схему комбінованого лікування не впливає на початкову дозу капецитабіну.

Протиблювальні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації слід призначати пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з цисплатином чи оксаліплатином, до початку введення цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину та оксаліплатину.

Загальна рекомендована тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Дозу капецитабіну розраховувати за площею поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведено розрахунки стандартної та зниженої дози (див. «Корекція дози у процесі лікування») для початкової дози капецитабіну 1250 мг/м² або 1000 мг/м².

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1250 мг/м²

залежно від площі поверхні тіла

Таблиця 1

Площа поверхні тіла (м ²)	Доза 1250 мг/м ² (двічі на добу)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 625 мг/м ²
	Повна доза 1250 мг/м ² Доза 1 на прийом (мг)	Кількість таблеток по 150 мг та/або по 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері) 150 мг 500 мг		
≤ 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

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1000 мг/м²

залежно від площі поверхні тіла

Таблиця 2

Площа поверхні тіла (м ²)	Доза 1000 мг/м ² (двічі на добу)				
	Повна доза	Кількість таблеток по 150 мг та/або по 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 750 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 500 мг/м ²
	1000 мг/м ²				
	Доза на 1 прийом (мг)	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом (мг)	Доза на 1 прийом (мг)
≤ 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

Корекція дози у процесі лікування

Загальні рекомендації

Явища токсичності при лікуванні капецитабіном можна усунути симптоматичною терапією або зміною дози лікарського засобу (перервавши лікування або зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, мало ймовірно можуть бути серйозними або можуть загрожувати життю, наприклад, алопеція, зміна смакових відчуттів, зміни нігтів, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу лікарського засобу.

Пацієнтів, які отримують лікування капецитабіном, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку середньої важкості або тяжких токсичних реакцій. Якщо через токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози не потрібно застосовувати додатково, а слід продовжувати заплановані цикли терапії.

Гематологічна токсичність

Пацієнтам із початковим рівнем нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не можна призначати терапію капецитабіном. Терапію слід призупинити, якщо у ході лікування під час позапланових лабораторних досліджень виявлено зниження рівня нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Нижче наводяться рекомендації щодо зміни дози у разі токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1).

Схема зниження дози капецитабіну (тритижневий цикл або безперервне лікування)

Ступені токсичності*	Зміни дози препарату протягом курсу терапії	Коригування дози препарату для наступного циклу (% початкової дози)
• <i>Ступінь I</i>	Дозу не змінювати	Дозу не змінювати
• <i>Ступінь II</i>		
- з першою появою ознак токсичності	Призупинити терапію, поки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	100 %
- з другою появою ознак токсичності		75 %
- з третьою появою ознак токсичності		50 %
- з четвертою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовувати
• <i>Ступінь III</i>		
- з першою появою ознак токсичності	Призупинити терапію, поки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	75 %
- з другою появою ознак токсичності		50 %
- з третьою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовувати
• <i>Ступінь IV</i>		
- з першою появою ознак токсичності	Відмінити препарат або, якщо в інтересах пацієнта лікування необхідно продовжити, припинити терапію, поки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	50 %
- з другою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовується

* відповідно до загальних критеріїв токсичності (версія 1) групи спеціалістів з клінічних досліджень Національного інституту раку Канади (NCIC CTG) або загальних критеріїв оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (CTCAE) програми оцінки терапії раку Національного інституту раку США, версія 4.0. Інформацію щодо долонно-підшовного синдрому і гіпербілірубінемії див. у розділі «Особливості застосування».

Зміна дози у разі виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом тритижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом тритижневого циклу в комбінації з іншими лікарськими засобами необхідно проводити відповідно до таблиці 3 для капецитабіну та відповідно до інструкцій для медичного застосування інших лікарських засобів.

На початку курсу лікування при необхідності відстрочення терапії капецитабіном чи іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів до періоду можливості призначення всіх компонентів схеми.

При виникненні токсичних явищ під час лікування, які, на думку лікаря, не пов'язані із застосуванням капецитабіну, терапію препаратом необхідно продовжувати та провести корекцію дози інших лікарських засобів-компонентів схеми відповідно до інструкцій для медичного застосування.

У разі необхідності відміни інших лікарських засобів-компонентів схеми лікування капецитабіном можна продовжити при досягненні необхідних умов для повторного призначення капецитабіну.

Указані рекомендації стосуються всіх показань для застосування та всіх груп пацієнтів.

Зміна дози при виникненні явищ токсичності при безперервному режимі застосування капецитабіну у комбінації з іншими лікарськими засобами

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при безперервному режимі застосування капецитабіну у комбінації з іншими лікарськими засобами необхідно проводити відповідно до таблиці 3 для капецитабіну та відповідно до інструкцій для медичного застосування інших лікарських засобів.

Корекція дози в особливих випадках

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Даних з безпеки та ефективності для пацієнтів з порушенням функції печінки недостатньо для надання рекомендацій щодо корекції дози. Немає інформації про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Капецитабін протипоказаний пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв за Кокрофтом-Голтом на початковому рівні). Частота виникнення побічних реакцій III або I ступенів у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв на початковому рівні) підвищується порівняно з таким у загальній популяції. Для пацієнтів з початковою помірною нирковою недостатністю рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % стандартної (1250 мг/м²). Для пацієнтів з початковою помірною нирковою недостатністю зниження початкової дози 1000 мг/м² не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

При виникненні побічних явищ II, III або IV ступеня рекомендований ретельний моніторинг та негайна відміна лікування, а також подальше коригування дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну до показника менше 30 мл/хв лікування капецитабіном необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії. Рекомендації щодо розрахунку дози наведені в таблицях 1 та 2.

Пацієнти літнього віку

Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у пацієнтів віком ≥ 60 років побічні реакції III та IV ступенів, пов'язані з лікуванням, розвивалися частіше, ніж у молодих пацієнтів.

При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з пацієнтами більш молодого віку.

Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів віком ≥ 60 років.

При лікуванні препаратом Ансибин у комбінації з доцетакселом у пацієнтів віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні капецитабіном та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (950 мг/м² двічі на добу). При відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів віком ≥ 60 років зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом, дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м² двічі на добу. Розрахунки наведені у таблиці 2.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування капецитабіну для дітей не вивчали.

Передозування.

Симптоми гострого передозування: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку. Лікування повинно включати стандартні терапевтичні та підтримуючі заходи з метою корекції клінічних проявів та запобігання можливих ускладнень.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки капецитабіну базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування капецитабіном у режимі монотерапії або в комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном при метастазуючому раку молочної залози, метастазуючому колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним.

Найбільш частими та/або клінічно значимими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підшовний синдром (долонно-підшовна еритродизестезія), слабкість, астения, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну (див. таблицю 4), були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії капецитабіном (див. таблицю 5) та в клінічних дослідженнях застосування капецитабіну в комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування.

Для опису частоти побічних реакцій використовують такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідкі ($<1/10000$). У кожній групі за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості проявів.

Монотерапія капецитабіном

Нижче в таблиці 4 наведено побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном, на основі об'єднаного аналізу даних безпеки, одержаних у ході трьох основних досліджень з участю 1900 пацієнтів (M66001, SO14695 та SO14796). Побічні реакції внесені у відповідну групу за частотою згідно з загальною частотою в об'єднаному аналізі.

Резюме побічних реакцій, асоційованих із капецитабіном, у пацієнтів, які отримували капецитабін у якості монотерапії

Таблиця 4

Система органів	Дуже часті <i>Усіх ступенів</i>	Часті <i>Усіх ступенів</i>	Нечасті <i>Тяжкі та/або побічні реакції, що загрожують життю (III-IV ступеня) або медично значущі побічні реакції</i>	Рідко/дуже рідко (реакції, що спостерігалися у післяреєстраційному періоді)
Інфекції та інвазії	–	Герпес (вірусна інфекція), назофарингіт, інфекції нижніх дихальних шляхів	Сепсис, інфекції сечовивідних шляхів, целюліт (запалення пухкої клітковини), тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибова інфекція, інфекція, зубний абсцес	–
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення	–	–	Ліпома	–
З боку системи крові та лімфатичної системи	–	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)/ подовження протромбінового часу	–
З боку імунної системи	–	–	Гіперчутливість	Ангіоневротичний набряк
З боку обміну речовин, метаболізму	Анорексія	Дегідратація, зниження маси тіла	Цукровий діабет, гіпокаліємія, порушення апетиту, недостатність харчування, гіпертригліцери-демія	–

Психічні розлади	-	Безсоння, депресія	Сплутаність свідомості, гострий тривожний стан з реакцією паніки, пригнічений настрій, зниження лібідо	-
З боку нервової системи	-	Головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезія, спотворення смаку	Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади рівноваги, сенсорні розлади, периферична нейропатія	Токсична лейкоенцефало-патія (дуже рідко)
З боку органів зору	-	Сльозоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз слізної протоки (рідко), розлади рогівки (рідко), кератит (рідко), точковий кератит (рідко)
З боку органів слуху та лабіринту вуха	-	-	Вертиго (запаморочення), біль у вухах	-
З боку серця	-	-	Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, посилене серцебиття	Фібриляція шлуночків (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), поліморфна шлуночкова тахікардія [Torsade de pointes] (рідко), брадикардія (рідко), вазоспазм (рідко)
З боку судин	-	Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, припливи, периферичне відчуття холоду	-
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	-	Задишка, носова кровотеча, кашель, ринорея	Тромбоемболія легеневої артерії, пневмоторакс, кровохаркання, бронхіальна астма, задишка при фізичному навантаженні	-
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі, запор, біль у верхній частині живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті	Кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижній частині животі, езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроезофагеа-льна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях	-

З боку гепатобіліарної системи	–	Гіпербілірубінемія, відхилення від норми з боку біохімічних показників функції печінки	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко)
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії*	Висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпигментація шкіри, макульозне висипання, лущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів	Пухирі, виразки на шкірі, висипання, кропив'янка, реакція фоточутливості, долонна еритема, набряк обличчя, пурпура, рецидив побічних ефектів променевої терапії	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко)
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	–	Біль у кінцівках, біль у спині, артралгія	Набряк суглобів, біль у кістках, біль у ділянці обличчя, ригідність опорно-рухової системи, м'язова слабкість	–
З боку нирок та сечовидільної системи	–	–	Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, збільшення рівня креатиніну в крові	–
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	–	–	Вагінальні кровотечі	–
Загальні розлади та реакції у місці введення	Підвищена втомлюваність, загальна слабкість	Гіпертермія, периферичний набряк, загальне нездужання, біль у грудній клітці	Набряк, гарячка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури тіла	–

* На основі постмаркетингового досвіду, персистуючий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродизестезії може часом призвести до втрати відбитків пальців (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована терапія

Нижче в таблиці 5 наведені побічні реакції, зареєстровані при застосуванні капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях до застосування на основі даних з безпеки від більш ніж 3000 пацієнтів, додатково до вже зареєстрованих при монотерапії і/або спостерігалися з вищою частотою («дуже часто» або «часто») у будь-якому з основних клінічних досліджень, і включали в таблицю лише тоді, коли вони відрізнялися від тих, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном, або що виникали частіше, ніж при монотерапії капецитабіном (див. таблицю 4).

Нечасті побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні капецитабіну у складі комбінованої терапії, узгоджуються з побічними реакціями, зареєстрованими при монотерапії капецитабіном, або при монотерапії іншим лікарським засобом такої

комбінації (в публікаціях та/або у відповідній Інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при хіміотерапії (наприклад, периферична чутлива невропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу Апсибин.

Резюме НРП, асоційованих із капецитабіном, що були зареєстровані у пацієнтів, які отримували капецитабін у складі комбінованої терапії, на додаток до реакцій, які виникали при монотерапії капецитабіном або спостерігалися частіше, ніж при монотерапії капецитабіном

Таблиця 5

Система органів	Дуже часті <i>Усіх ступенів</i>	Часті <i>Усіх ступенів</i>	Рідко/дуже рідко (досвід післяреєстраційного застосування)
Інфекції та інвазії	–	Оперізувальний лишай, інфекції сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекція верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, інфекція*, герпес слизової оболонки ротової порожнини	–
З боку системи крові та лімфатичної системи	Нейтропенія*, лейкопенія*, анемія*, нейтропенічна гарячка*, тромбоцитопенія	Пригнічення функції кісткового мозку, фебрильна нейтропенія*	–
З боку імунної системи	–	Гіперчутливість	–
З боку обміну речовин, метаболізму	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія	–
Психічні розлади	–	Порушення сну, тривожність	–
З боку нервової системи	Парестезія, дизестезія, периферична невропатія, периферична сенсорна невропатія, спотворення смаку, головний біль	Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакція гіперчутливості, гіпестезія	–
З боку органів зору	Посилене слюзовиділення	Порушення зору, сухість очей, біль в очах, порушення зору, нечіткість зору	–
З боку органів слуху та лабіринту вуха	–	Дзвін/шум у вухах, погіршення слуху	–

З боку серця	–	Фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда	–
З боку судин	Набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертензія, емболія* і тромбоз	Гіперемія, артеріальна гіпотензія, гіпертонічний криз, припливи, флебіт	–
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Біль у горлі, дизестезія глотки, ангіна	Гикавка, біль у горлі і гортані, дисфонія	–
З боку шлунково-кишкового тракту	Запор, диспепсія	Кровотеча у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, виразки слизової оболонки ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія ротової порожнини, парестезія ротової порожнини, гіпестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі	–
З боку гепатобіліарної системи	–	Відхилення рівня функціональних печінкових тестів	–
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція, розлади з боку нігтів	Гіпергідроз, еритематозне висипання, кропив'янка, нічна підвищена пітливість	–
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівках	Біль у щелепі, м'язові спазми, тонічне скорочення жувальних м'язів (тризм), м'язова слабкість	–
З боку нирок та сечовивідних шляхів	–	Гематурія, протеїнурія, зниження ниркового кліренсу креатиніну, дизурія	Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (рідко)
Загальні розлади	Пірексія, слабкість, в'ялість*, чутливість до підвищеної температури	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівках, больові відчуття, озноб, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, підвищення температури тіла*, інфузійні реакції, реакція у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції	–

Пошкодження (травми, рани), отруєння та процедурні ускладнення	-	Забій	-
--	---	-------	---

* Для кожного терміну підрахунок частоти здійснювали з урахуванням побічних реакцій усіх ступенів. Для реакцій, позначених знаком «*», підрахунок частоти виникнення базувався лише на побічних реакціях III-IV ступеня. Побічні реакції зазначені відповідно до найвищої частоти їхнього виникнення, виявленої у будь-якому з основних досліджень із застосуванням капецитабіну у складі комбінованого режиму терапії.

Окремі побічні реакції

Долонно-підшовний синдром

При застосуванні капецитабіну у дозі 1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості в дослідженнях монотерапії (ад'ювантної терапії раку ободової кишки, лікування метастазуючого колоректального раку, лікування раку молочної залози) реєструвався у 53-60 % пацієнтів та у 63 % хворих із метастазуючим раком молочної залози у групі лікування капецитабіном/доцетакселом. При застосуванні капецитабіну в дозі 1000 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості спостерігався у 22-30 % пацієнтів, які отримували комбіноване лікування з капецитабіном.

Метааналіз даних, отриманих від понад 4700 пацієнтів у ході 14 клінічних досліджень, продемонстрував, що долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості при застосуванні капецитабіну у режимі монотерапії або комбінованого лікування з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування (рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка, рак молочної залози) виникав у 43 % (2066) пацієнтів у середньому через 239 днів після початку лікування капецитабіном (95 % ДІ 201-288). З підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, задовільний початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея

Виникнення діареї під час лікування капецитабіном спостерігалось у майже 50 % пацієнтів. За результатами мета-аналізу даних, отриманих від понад 4700 пацієнтів у ході 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані такі коваріати: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать. Зі зниженням ризику розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані такі коваріати: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність

Окрім вказаних кардіальних побічних реакцій, були зареєстровані такі побічні реакції з частотою менше 0,1 % при монотерапії капецитабіном на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки, отриманих від 949 пацієнтів – учасників 7 клінічних досліджень (2 – фази III і 5 – фази II при метастатичному колоректальному раку та метастатичному раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистолії, раптовий летальний наслідок.

Енцефалопатія

Окрім вказаних побічних реакцій, монотерапія капецитабіном на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки, отриманих у ході 7 клінічних досліджень, асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

Ангіоневротичний набряк

Пацієнту слід негайно звернутися до лікаря у разі появи будь-якого з наведених симптомів (може знадобитися термінове медичне лікування): набряки переважно обличчя, губ, язика або горла, що ускладнює ковтання або дихання, свербіж і висип. Це може бути ознакою набряку Квінке.

Рідкісні побічні реакції (можуть зачіпати до 1 з 1000 осіб) включають: ангіоневротичний набряк (набряк переважно обличчя, губ, язика або горла, свербіж та висип).

Контакт із подрібненими або розламаними таблетками капецитабіну

У разі контакту з подрібненими або розламаними таблетками капецитабіну повідомляти про наступні побічні реакції: подразнення очей, набряк очей, висип на шкірі, головний біль, парестезія, діарея, нудота, подразнення шлунка та блювання.

Побічні реакції в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій III та IV ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком < 60 років. У більшості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком < 60 років.

Мета-аналіз даних від понад 4700 пацієнтів – учасників 14 клінічних досліджень продемонстрував, що у дослідженнях усіх комбінацій з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігалось статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать

Мета-аналіз даних від понад 4700 пацієнтів – учасників 14 клінічних досліджень, при об'єднанні даних усіх досліджень продемонстрував, що жіноча стать статистично достовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зі зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію капецитабіном (з приводу колоректального раку), спостерігалось підвищення частоти побічних реакцій III і IV ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (36 % – у пацієнтів без порушення функції нирок (N=268), 41 % – у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня (N=257) та 54 % – у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (N=59)). У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % пацієнтів без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно, та частіше спостерігалась передчасна відміна лікування (у 21 % пацієнтів під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у пацієнтів з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. По 10 таблеток у блістері.

По 1 або 6 блістерів у картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. По 10 таблеток у блістері.

По 1 або 12 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО-7

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № P1-P9, Фаза - III, ВСЕЗ, Дювада, Візакхапатнам Дистрикт, Андра Прадеш, 530046, Індія