

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАПЕВІСТА

(CAPEVISTA)

Склад:

діюча речовина: капецитабін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить капецитабін 150 мг або 500 мг; *допоміжні речовини:* натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна РН 101, целюлоза мікрокристалічна РН 200, гіпромелоза 5сР, кремній колоїдний безводний (Е 551), магнію стеарат (Е 470b);

склад оболонки: гіпромелоза 5сР, титану діоксид (Е 171), тальк (Е 553b), макрогол 400, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, світло-персикового кольору, з гравіюванням «150» з одного боку.

Приблизні розміри 11,4 мм x 5,9 мм;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довгастої форми, персикового кольору, з гравіюванням «500» з одного боку. Приблизні розміри 17,1 мм x 8,1 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Капецитабін – нецитотоксична похідна фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки 5-фторурацилу (5-ФУ). Капецитабін активується в декілька ферментних етапів. Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається під дією тимідинфосфорилази у тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму, проте, як правило, на низькому рівні. 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'-дезоксидифурцидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидифуридину (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 дозі внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

Всмоктування.

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація у метаболіти 5'-дезоксидифурцидин (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 у дозі 1250 мг/м² після прийому їжі на 14-й день максимальні концентрації C_{max} капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили відповідно 4,67, 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 × 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 пацієнтами 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 активність 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. Активність дигідропіримідиндегідрогенази 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 % від прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

Комбінована терапія.

Не було виявлено впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу і 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 білірубину, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ. *Пацієнти з метастатичним 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 щодо 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 залежить 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. *Літній вік.* 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 ободової кишки, колоректальний рак:

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

Рак шлунка:

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

Рак молочної залози:

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

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 або годування груддю.

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Тяжкі порушення 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 з безпеки.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє 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 не можна застосовувати одночасно з капецитабіном (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Повинен бути період очікування щонайменше протягом 4 тижнів між завершенням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну.

Субстрати цитохрому P450 2C9.

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

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 1 місяця після закінчення лікування капецитабіном. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування препаратом КАПЕВІСТА 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 (міжнародний коефіцієнт нормалізації або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта. *Фенітоїн.*

При одночасному застосуванні препарату КАПЕВІСТА та та фенітоїну повідомляли про окремі випадки підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові, що супроводжувалися виникненням симптомів 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 препарату КАПЕВІСТА, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза капецитабіну у 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 його 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 лікарського засобу КАПЕВІСТА 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 у режимі монотерапії. *Променева терапія.*

Максимальна переносима доза капецитабіну у 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 6-тижневому курсі променевої терапії у період з

понеділка по п'ятницю.

Оксаліплатин.

При комбінованому застосуванні капецитабіну та 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.

Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні капецитабіну з їжею, рекомендується приймати препарат КАПЕВІСТА з їжею. Прийом лікарського засобу КАПЕВІСТА з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування капецитабіну.

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 (долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість побічних реакцій оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея. За хворими з тяжкою діареєю слід уважно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. Можуть бути призначені 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 4 ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій ≥ 10 /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дегідратація. Необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинути у пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю. Дегідратація 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 дегідратації може бути потенційно летальною. При появі дегідратації II

ступеня (або вище) терапію капецитабіном слід негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації 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 пацієнта і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов і/або дискомфортом. Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підшов; спричинений цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність пацієнта.

Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь і/або підшов, і/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам працювати або займатися повсякденною діяльністю. Персистуючий або тяжкий долонно-підшовний синдром (ступеня 2 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. Пацієнтам, які одночасно отримують капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну B₆ (піридоксин) не рекомендується з метою симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки опубліковані дані свідчать, що 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, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні терапії капецитабіном пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно проявляти обережність.

Гіпо- або гіперкальціємія.

Під час лікування капецитабіном повідомляли про гіпо- або гіперкальціємію.

Захворювання центральної або периферичної нервової системи.

При призначенні лікарського засобу КАПЕВІСТА пацієнтам із захворюванням центральної або периферичної нервової системи, наприклад, метастазами у головний мозок чи невропатією, необхідно проявляти обережність.

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів.

При призначенні препарату КАПЕВІСТА пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів необхідно проявляти обережність, оскільки застосування капецитабіну може призводити до погіршення їх перебігу.

Антикоагулянти - похідні кумарину.

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

Бривудин.

Бривудин не можна одночасно застосовувати з капецитабіном. Після такої лікарської взаємодії повідомляли про летальні випадки. Повинен бути період очікування щонайменше протягом 4 тижнів між закінченням 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 у пацієнтів з порушенням функції печінки застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторити у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості незалежно від наявності або відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід призупинити. Лікування капецитабіном як монотерапією можна відновити при зниженні рівня білірубіну та активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі.

Порушення функції нирок.

Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну - 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з такою у загальній групі пацієнтів.

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).

Активність ДПД є фактором, який обмежує катаболізм 5-фторурацилу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Тому пацієнти з дефіцитом ДПД мають підвищений ризик виникнення пов'язаної з фторпіримідинами токсичності, що проявляється, зокрема, стоматитом, діареєю, запаленням слизових оболонок, нейтропенією та нейротоксичністю. Пов'язана з дефіцитом ДПД токсичність зазвичай виникає під час першого курсу лікування або після підвищення дози.

Повний дефіцит ДПД.

Повний дефіцит ДПД є рідкісним станом (0,01-0,5 % осіб європейської раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик небезпечної для життя, у т. ч. летальної, токсичності та не повинні отримувати капецитабін (див. розділ «Протипоказання»). Частковий дефіцит ДПД.

За розрахунками, частковий дефіцит ДПД спостерігається у 3-9 % європейської популяції. Пацієнти з частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик виникнення тяжкої та потенційно небезпечної для життя токсичності. Для обмеження цієї токсичності слід розглянути питання про зниження початкової дози. Дефіцит ДПД слід вважати фактором, який потрібно враховувати в поєднанні з іншими рутинними показниками при вирішенні питання про зниження дози. Зниження початкової дози може вплинути на ефективність лікування. У разі відсутності серйозної токсичності подальші дози можуть бути збільшені за умови ретельного моніторингу.

Тестування на дефіцит ДПД.

Перш ніж розпочати лікування капецитабіном, рекомендується провести визначення фенотипу та/або генотипу, незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методів тестування перед лікуванням. Слід враховувати відповідні клінічні рекомендації. Генотипічна характеристика дефіциту ДПД.

Тестування на рідкісні мутації гена DPYD перед лікуванням може ідентифікувати пацієнтів з дефіцитом ДПД.

Чотири варіації 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 варіації також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої, у т. ч. небезпечної для життя токсичності. Відомо, що певні гомозиготні або комбіновані гетерозиготні мутації у локусі гена DPYD (наприклад комбінації 4 варіацій зі щонайменше одним алелем с.1905 1G > A або с.1679T > G) спричиняють повну або майже повну відсутність ферментативної активності ДПД. Пацієнти з певними гетерозиготними варіаціями DPYD (зокрема, варіації с.1905 1G > A, с.1679T > G, с.2846A > T і с.1236G > A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності під час лікування фторпіримідинами.

У пацієнтів європейської раси частота гетерозиготного генотипу с.1905 1G > A в гені DPYD становить приблизно 1 %, с.2846A > T - 1,1 %, варіацій с.1236G > A/НарВ3 - 2,6-6,3 % та с.1679T > G - від 0,07 до 0,1 %.

Дані щодо частоти чотирьох варіацій DPYD в інших популяціях, крім європеїдної раси, обмежені. На цей час чотири варіації DPYD (с.1905 1G > A, с.1679T > G, с.2846A > T і с.1236G > A/НарВ3) вважаються практично відсутніми у пацієнтів африканського (американського) або азійського походження.

Фенотипічна характеристика дефіциту ДПД.

Для фенотипічної характеристики дефіциту ДПД рекомендується перед лікуванням визначити рівень ендogenous субстрату ДПД урацилу у плазмі крові.

Високі концентрації урацилу перед лікуванням пов'язані з підвищеним ризиком токсичності. Незважаючи на невизначеність порогових значень урацилу, що вказують на повний або частковий дефіцит ДПД, слід вважати, що рівень урацилу у плазмі крові ≥ 16 нг/мл та < 150 нг/мл свідчить про частковий дефіцит ДПД і пов'язаний з підвищеним ризиком токсичності фторпіримідину. Рівень урацилу у крові ≥ 150 нг/мл слід вважати ознакою повного дефіциту ДПД та пов'язувати з ризиком небезпечної для життя, у т. ч. летальної, токсичності фторпіримідину.

Порушення функції нирок супроводжується підвищенням рівня урацилу в крові, що може бути причиною помилкового діагнозу дефіциту ДПД і, як наслідок, 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 препарату КАПЕВІСТА 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.

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

Панкреатит.

У літературі є повідомлення про випадки панкреатиту після застосування капецитабіну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок.

Жінкам репродуктивного віку слід порадити запобігати вагітності протягом лікування капецитабіном. При настанні вагітності протягом лікування слід роз'яснити пацієнці

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 вивчали, однак можна припустити, що застосування препарату КАПЕВІСТА 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 КАПЕВІСТА.

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 годування, 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 препарату КАПЕВІСТА 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.

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

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб КАПЕВІСТА 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. Препарат КАПЕВІСТА у таблетках приймати перорально цілими, не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, запиваючи водою. Таблетки препарату КАПЕВІСТА не слід подрібнювати або розрізати.

Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші особливості поводження з препаратом Слід дотримуватися процедур безпечного поводження з цитотоксичними

лікарськими засобами.

Монотерапія.

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози. Рекомендована початкова добова доза препарату КАПЕВІСТА як ад'ювантної терапії становить 2500 мг/м^2 поверхні тіла. Застосовувати у вигляді тритижневих циклів: приймати щодня протягом 2 тижнів, після чого робити тижневу перерву. Сумарну добову дозу капецитабіну розподіляти на 2 прийоми (по 1250 мг/м^2 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/м^2 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою (у поєднанні з доцетакселом 75 мг/м^2 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 $800\text{--}1000 \text{ мг/м}^2$ 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою або до 625 мг/м^2 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м^2 у день 1-й) рекомендована початкова доза становить 800 мг/м^2 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення бевацизумабу у схему комбінованого лікування не впливає на початкову дозу капецитабіну.

Протиблювальні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначати пацієнтам, які отримують терапію капецитабіном у комбінації з цисплатином або оксаліплатином перед введенням 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 препарату КАПЕВІСТА розраховувати залежно від площі поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведено розрахунки стандартної та зниженої (див. «Корекція дози у процесі лікування») початкової дози препарату КАПЕВІСТА 1250 мг/м^2 чи 1000 мг/м^2 .

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози лікарського засобу КАПЕВІСТА 1250 мг/м^2 залежно від площі поверхні тіла

Таблиця 1

Доза 1250 мг/м^2 (2 рази на добу)

Площа поверхні тіла, м ²	Повна доза 1250 мг/м ²	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 625 мг/м ²
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, 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 лікарського засобу КАПЕВІСТА 1000 мг/м² залежно від площі поверхні тіла

Таблиця 2

Площа поверхні тіла, м ²	Доза 1000 мг/м ² (2 рази на добу)				
	Повна доза 1000 мг/м ²	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 750 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 500 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 застосуванні капецитабіну можна усунути симптоматичною терапією і/або зміною дози препарату КАПЕВІСТА (перервавши лікування або зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не слід збільшувати. При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно 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 препарату.

Пацієнтів, які отримують лікування препаратом КАПЕВІСТА, необхідно попередити, що

лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій. Якщо через токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози не потрібно застосовувати додатково.

Гематологічна токсичність.

Пацієнтам із початковим рівнем нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і/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 лікарського засобу КАПЕВІСТА (трижневий цикл або безперервне лікування).

Таблиця 3

Ступінь токсичності*	Зміни дози протягом курсу терапії	Корегування дози для наступного циклу (% початкової дози)
<i>Ступінь I</i>	Дозу не змінювати	Дозу не змінювати
<i>Ступінь II</i>		
- з першою появою ознак токсичності	Припинити 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	Припинити 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

* 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 у 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 відтермінування терапії препаратом КАПЕВІСТА або іншим лікарським засобом слід відтермінувати 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 КАПЕВІСТА 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 препарату КАПЕВІСТА.

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 3 або 4 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 % від 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. Рекомендується ретельний моніторинг та негайне переривання лікування при виникненні побічних явищ 2, 3 або 4 ступенів, а

також подальше коригування дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну менше 30 мл/хв терапію капецитабіном слід припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

Пацієнти літнього віку.

Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у пацієнтів віком ≥ 60 років побічні реакції 3 та 4 ступенів, пов'язані з лікуванням, розвивалися частіше, ніж у молодших пацієнтів.

При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з пацієнтами молодшого віку. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів віком ≥ 60 років.

При лікуванні препаратом КАПЕВІСТА у комбінації з доцетакселом у пацієнтів віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованій терапії капецитабіном та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу препарату КАПЕВІСТА 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.

Діти.

Безпеку та ефективність капецитабіну для дітей не вивчали.

Передозування.

Симптоми. Симптоми гострого передозування: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку.

Лікування. Лікування повинно включати стандартні терапевтичні та підтримувальні заходи з метою корекції клінічних проявів та запобігання можливих ускладнень.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки.

Загальний профіль безпеки базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування капецитабіном у режимі монотерапії або у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та раку ободової

кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним. Найчастішими та/або клінічно значущими 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, астенія, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія. Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядали як можливі, імовірно або віддалено пов'язані із застосуванням препарату КАПЕВІСТА, були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії капецитабіном та в клінічних дослідженнях застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні 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 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.

Інфекції та інвазії: часті – герпес (вірусна інфекція), назофарингіт, інфекції нижніх дихальних шляхів; нечасті – сепсис, інфекції сечових шляхів, целюліт (запалення пухкої клітковини), тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибкава інфекція, інфекція, абсцес зубів.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи): нечасті – ліпома.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часті – анемія, нейтропенія; нечасті – фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ)/подовження протромбінового часу.

З боку імунної системи: нечасті – реакції підвищеної чутливості, рідко – ангіоневротичний набряк.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часті – анорексія; часті – дегідратація, зменшення маси тіла; нечасті – цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, недоїдання, гіпертригліцеридемія.

З боку психіки: часті – безсоння, депресія; нечасті – сплутаність свідомості, гострий тривожний стан з реакцією паніки, депресивний настрій, зниження лібідо.

З боку нервової системи: часті – головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку; нечасті – афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, порушення рівноваги, чутливі розлади, периферична нейропатія; дуже рідко – токсична лейкоенцефалопатія.

З боку органів зору: часті – сльозоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору; нечасті – зниження гостроти зору, диплопія; рідко – стеноз слізної протоки, порушення функції рогівки, кератит, точковий кератит.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: нечасті – запаморочення, біль у вухах.

З боку серцево-судинної системи: нечасті – нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття; рідко – фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT, піруетна шлуночкова тахікардія, брадикардія, вазоспазм.

З боку судин: часті – тромбофлебіт; нечасті – тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, припливи, периферичне відчуття холоду.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – задишка, носові кровотечі, кашель, ринорея; нечасті – легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі; часті – шлунково-кишкові кровотечі, запори, біль у верхніх відділах живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті; нечасті – кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижніх відділах живота, езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях.

З боку гепатобіліарної системи: часті – гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів; нечасті – жовтяниця; рідко – печінкова недостатність та холестатичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часті – синдром долонно-підшовної еритродизестезії (на основі постмаркетингового досвіду, персистуючий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродизестезії може зрештою призвести до втрати відбитків пальців (див. розділ «Особливості застосування»); часті – висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів; нечасті – утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, оборотний променевий синдром; рідко – шкірний червоний вовчак; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – біль у кінцівках, біль у спині, артралгія; нечасті – набряк суглобів, біль у кістках, біль обличчя, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасті – гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну крові.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – вагінальні кровотечі. *Загальні розлади:* дуже часті – слабкість, астенія; часті – гіпертермія, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці; нечасті – набряк, гарячка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури тіла.

У даному контексті «часті побічні реакції» у підрозділі «Монотерапія капецитабіном» вказані тяжкі побічні реакції та/або побічні реакції, що загрожують життю (3–4 ступеня), або медично значущі побічні реакції.

Комбінована терапія.

Нижче 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 у будь-якому з основних клінічних досліджень. 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 препарату КАПЕВІСТА.

Інфекції та інвазії: часті – оперізувальний лишай, інфекції сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, інфекції*, герпес ротової порожнини.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія*, лейкопенія*, нейтропенічна гарячка*, тромбоцитопенія*, анемія*; часті – пригнічення кісткового мозку, фебрильна нейтропенія*.

З боку імунної системи: часті – реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часті – зниження апетиту; часті – гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія.

З боку психіки: часті – розлади сну, неспокій.

З боку нервової системи: дуже часті – парестезії та дизестезії, периферична нейропатія, периферична чутлива нейропатія, спотворення смаку, головний біль; часті – нейротоксичність, тремор, невралгія, реакції підвищеної чутливості, гіпестезія.

З боку органів зору: дуже часті – слъзоточивість; часті – порушення зору, сухість очей, біль в очах, порушення зору, розпливчатість зору.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: часті – дзвін у вухах, зниження слуху.

З боку серцево-судинної системи: часті – фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда. *З боку судин:* дуже часті – набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертензія, тромбоз/емболія*; часті – припливи, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, гіперемія, флебіт.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часті – ангіна, дизестезія глотки; часті – гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – запор, диспепсія; часті – кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виразки слизової оболонки ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижніх відділах живота, дизестезії ротової порожнини, парестезії ротової

порожнини, гіпестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі.

З боку гепатобіліарної системи: часті – відхилення рівня функціональних печінкових тестів.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – алопеція, порушення з боку нігтів; часті – гіпергідроз, еритематозні висипання, кропив'янка, нічна підвищена пітливість.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже часті – артралгії, міалгії, біль у кінцівках; часті – біль у щелепах, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах.

З боку нирок та сечовидільної системи: часті – гематурія, протеїнурія, зниження кліренсу креатиніну нирками, дизурія; рідко – гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади: дуже часті – підвищення температури тіла, слабкість, загальмованість*, чутливість до підвищеної температури; часті – запалення слизових оболонок, біль у кінцівках, больові відчуття, озноб, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, гарячка*, інфузійні реакції, реакції у місці введення, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції. *Пошкодження (травми, рани), отруєння:* часті – забій.

Частота включає всі ступені тяжкості, за винятком побічних реакцій, відзначених знаком «», що включали лише побічні реакції 3-4 ступеня.

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 метастатичного колоректального раку, лікування раку молочної залози) реєструвався у 53-60 % пацієнтів та у 63 % хворих із метастатичним 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 наступні 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, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея.

Виникнення діареї під час терапії капецитабіном спостерігали у майже 50 % пацієнтів. За результатами мета-аналізу даних, отриманих від більш ніж 4700 пацієнтів у ході 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані наступні коваріанти: 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 наступні коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування. *Кардіотоксичність.*

Окрім вказаних кардіальних побічних реакцій, були зареєстровані наступні 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 екстрасистоли, 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 %.

Контакт із подрібненими або розрізаними таблетками капецитабіну.

У разі контакту з подрібненими або розрізаними таблетками капецитабіну повідомляли 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 3 та 4 ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком < 60 років. У більшій кількості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування внаслідок побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком < 60 років. Мета-аналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів – учасників 14 клінічних досліджень продемонстрував, що у дослідженнях усіх комбінацій з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігали 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 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 3 і 4 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів (для дозування 150 мг) або по 12 блістерів (для дозування 500 мг) у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ремедіка Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Ахарнон, Лімасол Індастріал Естейт, Лімасол, 3056, Кіпр.