

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Капецитабін Амакса**

**Capecitabine Amaxa**

## **Склад:**

*діюча речовина:* капецитабін;

1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат;

плівкова оболонка:

для таблеток по 150 мг - Опадру II рожевий 85F240015: спирт полівініловий (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), тальк (E 553b), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172);

для таблеток по 500 мг - Опадру II рожевий 85F240045: спирт полівініловий (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), тальк (E 553b), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг: світло-персикового кольору, двоопуклі, довгастої форми;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг: персикового кольору, двоопуклі, довгастої форми.

**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 (див. розділ «Фармакокінетика»). Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається під дією тимідинфосфорилази у тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму, проте зазвичай на низькому рівні. На моделях ракових ксенотрансплантатів людини капецитабін продемонстрував синергічний ефект у комбінації з доцетакселом, що може бути пов'язано з підвищенням активності тимідинфосфорилази доцетакселом.

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

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502–3514 мг/м<sup>2</sup>/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидифурцитидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидифуридину (5'-ДФУР) на 1-й і 14-й день були подібними. На 14-й день показник площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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 в метаболіти 5'-ДФЦТ і 5'-ДФУР. Вживання їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на AUC 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату після вживання їжі у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день максимальна концентрація у плазмі крові (C<sub>max</sub>) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ) становила відповідно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації (T<sub>max</sub>) у плазмі крові 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 (головним чином з альбуміном) становить відповідно 54 %, 10 %, 62 % і 10 %.

#### *Метаболізм*

Капецитабін метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 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 біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується в стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах становило 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 (ФУН<sub>2</sub>). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-уреїдопропіоназою ФУПК до ФБАЛ, що виявляється в сечі. Активність ДПД обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *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

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

#### Фармакокінетика в особливих клінічних групах

Популяційний фармакокінетичний аналіз був проведений після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу 505 пацієнтів із колоректальним раком. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінці до початку лікування, загальний стан пацієнта за індексом Карновські, концентрація загального білірубину, сироваткового альбуміну, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

#### *Хворі з метастатичним ураженням печінки*

Згідно з даними фармакокінетичних досліджень у хворих із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, обумовленим метастазами, біодоступність

капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з пацієнтами без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики у хворих з тяжкими порушеннями функції печінки відсутні.

#### *Хворі з порушеннями 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 АUC 5'-ДФУР (збільшення АUC на 35 % - при зниженні КК на 50 %) і ФБАЛ (збільшення АUC на 114 % при зниженні КК на 50 %). ФБАЛ - метаболіт, що не має антипроліферативної активності.

#### *Хворі літнього віку*

Згідно з даними популяційного фармакокінетичного аналізу, який 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. АUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % супроводжувалося збільшенням АUC ФБАЛ на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

#### *Етнічні фактори*

Після перорального застосування 825 мг/м<sup>2</sup> капецитабіну 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) C<sub>max</sub> капецитабіну була нижчою на 36 %, а АUC - на 24 % порівняно з пацієнтами європеїдної раси (N=22). Пацієнти японської національності також мали на 25 % нижчу C<sub>max</sub> і на 34 % нижчу АUC ФБАЛ порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Клінічна значимість 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 чи метастатичний рак молочної залози у поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включала препарати антрациклінового ряду;
- місцевий розповсюджений чи метастатичний рак молочної залози як монотерапія після неефективної хіміотерапії, що включала таксани і препарати антрациклінового ряду, або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

##### *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.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до капецитабіну, до будь-якого компонента препарату або фторурацилу.

Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином в анамнезі.

Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність та період 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування» щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами).

Протипоказання для застосування будь-якого лікарського засобу, що застосовують у комбінації.

### **Особливі заходи безпеки.**

Невикористаний препарат або витратні матеріали повинні проходити утилізацію відповідно до вимог місцевого законодавства. Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Дослідження взаємодії були проведені лише у дорослих пацієнтів.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами

*Бривудин.* Описана клінічно значуща взаємодія між бривудином та фторпіримідинами (наприклад, капецитабіном, 5-ФУ, тегафуром) у результаті пригнічення ДПД бривудином. Така взаємодія спричиняє підвищення токсичності фторпіримідину та потенційно може призвести до летального наслідку. Таким чином, бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Період між закінченням лікування бривудином та початком лікування капецитабіном має становити щонайменше 4 тижні. 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 проводились. Необхідно з обережністю призначати капецитабін із цими препаратами (наприклад, із 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, а в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування капецитабіном. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном призводило до збільшення AUC S-варфарину на 57 % і міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНВ або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

*Фенітоїн.* При одночасному застосуванні капецитабіну та фенітоїну повідомлялось про окремі випадки підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові, що супроводжувалися виникненням симптомів інтоксикації фенітоїном. У хворих, які приймають капецитабін одночасно з фенітоїном, рекомендується регулярно контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі крові.

*Фолінова кислота/фолієва кислота.* Комбіновані дослідження капецитабіну та фолінової кислоти показали, що фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку капецитабіну, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м<sup>2</sup> на добу, а при комбінованому застосуванні з фоліновою кислотою (30 мг перорально 2 рази на добу) – лише 2000 мг/м<sup>2</sup> на добу. Підвищена токсичність може мати місце при переході з 5-ФУ/лейковорин на схему лікування капецитабіном. Це також може спостерігатися при застосуванні фолієвої кислоти з метою усунення дефіциту фолатів через схожість між фоліновою та фолієвою кислотами.

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

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

*Інтерферон альфа.* Максимальна переносима доза капецитабіну становить 2000 мг/м<sup>2</sup> на добу при комбінованому застосуванні з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м<sup>2</sup> на добу) порівняно з

3000 мг/м<sup>2</sup> на добу при застосуванні цього препарату в режимі монотерапії.

*Променева терапія.* Максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м<sup>2</sup> на добу, при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м<sup>2</sup> на добу при безперервному курсі променевої терапії чи щоденному 6-тижневому курсі променевої терапії у період з понеділка по п'ятницю.

*Оксаліплатин.* При комбінованому застосуванні капецитабіну та оксаліплатину з чи без бевацизумабу не відзначено клінічно значимої різниці в експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

*Бевацизумаб.* Не відзначено клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну чи його метаболітів за наявності оксаліплатину.

### Взаємодія лікарський засіб – їжа

У всіх клінічних дослідженнях пацієнти були проінструктовані про прийом препарату Капецитабін Амакса протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні капецитабіну з їжею, рекомендується приймати лікарський засіб з їжею. Прийом капецитабіну з їжею сповільнює швидкість всмоктування капецитабіну (див. розділ «Фармакокінетика»).

### **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 в корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

*Діарея.* За хворими з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи регідrataцію 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 чи нетримання калу і мальабсорбція. Діарея IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій  $\geq 10$ /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. За потреби дозу препарату слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Дегідратація.* Необхідно попереджувати розвиток дегідратації або здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвиватись у хворих з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю. Дегідратація може призвести до гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок або при застосуванні капецитабіну одночасно з лікарськими засобами з відомою нефротоксичною дією. Гостра ниркова недостатність, як результат дегідратації, може бути потенційно летальною. При

появі дегідратації II ступеня (або вище) необхідно негайно припинити лікування препаратом Капецитабін Амакса та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції/контролі причин преципітації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Корекція дози у разі виникнення преципітувальних побічних явищ проводиться, якщо є потреба.

Долонно-підшовний синдром (синоніми: долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія, периферична еритема, спричинена хімотерапією). Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезією, дизестезією, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов і/або дискомфортом.

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

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 (II ступеня або вище) може зрештою призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта. У випадках 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. Хворим, які одночасно отримують капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну B<sub>6</sub> (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 препарат Капецитабін Амакса.

Кардіотоксичність. Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни на електрокардіограмі (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні реакції частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомляється про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні капецитабіну пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритмією і стенокардією необхідно виявляти обережність (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіпо- або гіперкальціємія. Під час лікування капецитабіном повідомлялося про гіпо- або гіперкальціємію. Слід проявляти обережність пацієнтам із наявною гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ «Побічні реакції»).

Захворювання центральної або периферичної нервової системи. При призначенні капецитабіну пацієнтам із захворюваннями центральної або периферичної нервової

системи, наприклад метастазами в головний мозок чи невропатією, необхідно виявляти обережність (див. розділ «Побічні реакції»).

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів. При призначенні капецитабіну пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів необхідно виявляти 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 AUC S-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, в результаті пригнічення капецитабіном ізоферменту 2C9 системи цитохрому P450. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНВ або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.»).

Бривудин. Бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном. Після такої лікарської взаємодії повідомлялося про летальні наслідки. Період очікування повинен становити щонайменше 4 тижні між закінченням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі випадкового прийому бривудину пацієнтами, 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 для хворих з порушеннями функції печінки під час застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторити стан пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінці. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з ВМН, застосування капецитабіну слід призупинити. Застосування капецитабіну як монотерапії 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 хворих з порушеннями функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30–50 мл/хв) підвищена порівняно з такою в загальній групі пацієнтів.

Дефіцит ДПД. Активність ДПД є фактором, який обмежує катаболізм 5-ФУ (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 європеїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик небезпечної для життя, у т. ч. летальної, токсичності та не повинні отримувати лікування капецитабіном (див. розділ «Протипоказання»).

Частковий дефіцит ДПД. За розрахунками, частковий дефіцит ДПД спостерігається у 3-9 % європеїдної 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.

Порушення функції нирок може призводити до підвищення рівня урацилу в крові, що створює ризик хибної діагностики дефіциту ДПД у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок. Капецитабін протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Генотипічна характеристика дефіциту ДПД. Тестування на рідкісні мутації гена DPYD перед лікуванням може ідентифікувати пацієнтів із 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 європеїдної 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. Дотепер 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 в плазмі крові.

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

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. Лікування капецитабіном 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 препарат містить допоміжну речовину безводну лактозу 15,6 мг, пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати препарат Капецитабін Амакса.

Таблетки препарату Капецитабін Амакса не слід подрібнювати або розламувати. При контакті пацієнта або доглядача з подрібненими чи розламаними таблетками препарату Капецитабін Амакса можуть виникати побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

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» за наявності такої.

*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 пацієнтці необхідно роз'яснити про потенційний негативний вплив лікарського засобу на плід. Слід використовувати ефективні методи контрацепції під час 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 використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози капецитабіну.

## Вагітність

Застосування капецитабіну вагітним не вивчалось, однак можна припустити, що застосування капецитабіну 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 капецитабін.

## Період годування груддю

Невідомо, чи проникає капецитабін у грудне молоко людини. Дослідження щодо впливу капецитабіну на вироблення грудного молока або наявності капецитабіну в грудному молоці людини не проводились. У грудному молоці лактуючих мишей були виявлені значні кількості капецитабіну та його метаболітів. Оскільки потенційна шкода для немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, 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 капецитабіну були включені тільки ті жінки репродуктивного віку та чоловіки, які погоджувалися застосовувати прийнятні 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. Капецитабін може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

## ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат Капецитабін Амакса 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 у таблетках приймають перорально, не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, ковтаючи цілими та запиваючи водою. Таблетки препарату Капецитабін Амакса не слід подрібнювати або розламувати.

*Особливі запобіжні заходи при утилізації та інші особливості поводження із препаратом*

Слід дотримуватися процедур безпечного поводження з цитотоксичними лікарськими засобами.

### Моноterapia

*Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози.* Рекомендована початкова добова доза при застосуванні капецитабіну як ад'ювантної терапії становить  $2500 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймати щодня протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Сумарну добову дозу препарату Капецитабін Амакса розподіляють на два прийоми (по  $1250 \text{ мг/м}^2$  поверхні тіла зранку і ввечері). Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії для 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  $1250 \text{ мг/м}^2$  2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою (у поєднанні з доцетакселом  $75 \text{ мг/м}^2$  1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії). Премедикація пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводиться перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу пацієнтам, які отримують комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

*Рак ободової кишки, колоректальний рак та 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 наступною тижневою перервою або до  $625 \text{ мг/м}^2$  2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом ( $200 \text{ мг/м}^2$  у 1-й день) рекомендована початкова доза становить  $800 \text{ мг/м}^2$  2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення бевацизумабу у схему комбінованого застосування не впливає на початкову дозу капецитабіну.

Протиблювальні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з цисплатином або оксаліплатином перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину та оксаліплатину. Загальна рекомендована тривалість ад'ювантної терапії для пацієнтів із раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Дозу капецитабіну розраховують на площу поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведені розрахунки стандартної та зниженої дози (див. «Корекція дози у процесі лікування» нижче) для початкової дози препарату Капецитабін Амакса  $1250 \text{ мг/м}^2$  або  $1000 \text{ мг/м}^2$ .

Таблиця 1

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Капецитабін Амакса  $1250 \text{ мг/м}^2$  залежно від площі поверхні тіла

Доза $1250 \text{ мг/м}^2$ (2 рази на добу)
---------------------------------------------

	Повна доза 1250 мг/м <sup>2</sup>	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м <sup>2</sup>	Знижена доза (50 %) 625 мг/м <sup>2</sup>
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	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

Таблиця 2

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Капецитабін Амакса 1000 мг/м<sup>2</sup> залежно від площі поверхні тіла

Доза 1000 мг/м <sup>2</sup> (2 рази на добу)					
	Повна доза 1000 мг/м <sup>2</sup>	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 750 мг/м <sup>2</sup>	Знижена доза (50 %) 500 мг/м <sup>2</sup>
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Доза 1 на 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 і/або зміною дози капецитабіну (перервавши лікування або зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно можуть бути серйозними або

будуть загрозувати 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 капецитабіном, 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

Хворим із вихідним 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 процесі 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 для зміни дози у випадку токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності. Критерії розроблені Національним інститутом раку Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3

### Схема зниження дози препарату Капецитабін Амакса (3-тижневий цикл або безперервне лікування)

Ступінь токсичності*	Зміни дози протягом курсу терапії	Корегування дози для наступного циклу (% початкової дози)
<i>Ступінь I</i>	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
<i>Ступінь II</i>		
- з першою появою ознак токсичності		100 %
- з другою появою ознак токсичності	Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-I	75 %
- з третьою появою ознак токсичності		50 %
- з четвертою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовується
<i>Ступінь III</i>		
- з першою появою ознак токсичності		75 %
- з другою появою ознак токсичності	Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-I	50 %
- з третьою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовується
<i>Ступінь IV</i>		
- з першою появою ознак токсичності	Відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-I	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 випадку виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом 3-тижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами*

Зміну дози у разі виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом 3-тижневого 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 відстрочення терапії капецитабіном або іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів, доки не буде можливості призначити всі компоненти 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

##### *Хворі з порушеннями функції печінки*

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

##### *Хворі з порушеннями функції нирок*

Капецитабін протипоказаний хворим із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв за Кокрофтом-Голтом на початковому рівні). Частота виникнення побічних реакцій III або IV ступеня у пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв на початковому рівні) підвищується порівняно з таким у загальній популяції. Для хворих з вихідною помірною

нирковою недостатністю рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % від стандартної (1250 мг/м<sup>2</sup>). Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю зниження початкової дози 1000 мг/м<sup>2</sup> не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта та негайне переривання лікування при виникненні побічних ефектів II, III або IV ступенів, а також подальша корекція дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну 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.

#### *Хворі літнього віку*

Корегування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих літнього віку (віком  $\geq$  60 років) явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодших пацієнтів.

При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку відзначалася більша частота побічних ефектів III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку. Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих літнього віку.

*При лікуванні капецитабіном у комбінації з доцетакселом у хворих віком від 60 років відзначалося збільшення частоти побічних 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/м<sup>2</sup> 2 рази на добу). При відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів літнього віку зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу.*

#### *Діти.*

Безпека та ефективність даного лікарського засобу для дітей не вивчалися.

#### ***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 підтримувальні 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 за різними показаннями для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіну при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним.

Найчастішими і/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 функції нирок у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, спостерігалися у клінічних дослідженнях монотерапії капецитабіном та в клінічних дослідженнях застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями для застосування.

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

### Монотерапія

Нижче наведені побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном, на основі об'єднаного аналізу даних безпеки, одержаних із трьох основних досліджень за участю 1900 пацієнтів (M66001, SO14695 та SO14796). Побічні реакції внесені у відповідну групу за частотою згідно із 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, грибоквіа інфекція, інфекція, абсцес зубів.

*Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення:* нечасті – ліпома.

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

*З боку імунної системи:* нечасті – реакції підвищеної чутливості; рідкісні – ангіоневротичний набряк.

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

*Психічні розлади:* 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, розлади балансу, розлади чутливості, периферична нейропатія; дуже рідкісні – токсична лейкоенцефалопатія.

*З боку органів зору:* часті – слезоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору; нечасті – зниження гостроти зору, диплопія; рідкісні – стеноз слізної протоки, розлади рогівки, кератит, точковий кератит.

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

*З боку серця:* нечасті – нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття; рідкісні – 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 дихальної 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, запор, 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, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях.

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

*З боку шкіри і 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, зворотний променевий синдром; рідкісні – шкірний червоний вовчак; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»).

*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 – підвищення температури, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці; нечасті – набряк, гарячка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури.

У даному контексті як «часті побічні реакції» у підрозділі «Монотерапія» вказані тяжкі побічні реакції і/або побічні реакції, що загрожують життю (III-IV 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 на основі даних з безпеки щодо 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 нейропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних явищ при застосуванні капецитабіну.

*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.

*Психічні розлади:* часті – розлади сну, неспокій.

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

*З боку органів зору:* дуже часті – слезоточивість; часті – порушення зору, сухість в очах, біль в очах, порушення зору, розпливчастість зору.

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

*З боку серця:* 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 дихальної 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, дизестезія ротової порожнини, парестезія 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 – артралгія, міалгія, біль у кінцівках; часті – біль у щелепах, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часті – гематурія, протеїурія, зниження кліренсу креатиніну нирками, дизурія; рідкісні – 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 – пошкодження від удару.

\*Частота включає всі ступені тяжкості, за винятком побічних реакцій, відзначених знаком «\*», що включали лише побічні реакції III-IV ступенів.

### Окремі побічні реакції

#### *Долонно-підшовний синдром*

При застосуванні капецитабіну у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 рази 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/м<sup>2</sup> 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості спостерігався у 22-30 % хворих, які отримували комбіноване лікування з капецитабіном.

Мета-аналіз даних, отриманих від більш ніж 4700 пацієнтів у процесі 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) хворих 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, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти  $\geq 1$ ).

### *Діарея*

Виникнення діареї під час лікування капецитабіном спостерігали у майже 50 % хворих. За результатами мета-аналізу даних, отриманих від більш ніж 4700 пацієнтів у процесі 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані такі 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 такі коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну ( $0,1 \cdot \text{кг}$ ) 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 екстрасистоли, раптова смерть.

### *Енцефалопатія*

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

### *Контакт з подрібненими або розламаними таблетками капецитабіну*

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

### *Побічні реакції в особливих групах пацієнтів*

#### *Хворі літнього віку*

У пацієнтів віком  $\geq 60$  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 до 60 років. У більшій кількості пацієнтів віком  $\geq 60$  років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком до 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 більш ніж 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.

### *Хворі з порушеннями функції нирок*

У хворих із порушеннями 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 хворими з нормальною функцією нирок (36 % - у хворих без порушення функції нирок (N=268), 41 % - у хворих з нирковою недостатністю легкого ступеня (N=257) та 54 % - у хворих з помірною нирковою недостатністю (N=59)). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %), порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно, і частіше спостерігалась передчасна відміна лікування (у 21 % хворих під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у хворих з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

### **Термін придатності.**

30 місяців.

### **Умови зберігання.**

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

### **Упаковка.**

Для 150 мг: по 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Для 500 мг: по 10 таблеток у блістері, по 12 блістерів у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Лабораторіос Нормон С.А./Laboratorios Normon, S.A.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Ронда де Вальдекаррісо, 6, Трес Кантос, 28760 Мадрид, Іспанія/Ronda de Valdecarrizo, 6, Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain.

**Заявник.**

Амакса ЛТД/Амаха LTD.

**Місцезнаходження заявника.**

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.