

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кселода®

(Xeloda®)

*Склад:*

*діюча речовина:* капецитабін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить капецитабіну 150 мг або 500 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат; *плівкова оболонка:* для таблеток по 150 мг - Opadry® рожевий 03A14309 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)); для таблеток по 500 мг - Opadry® рожевий 03A14380 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 150 мг двоопуклі, довгастої форми, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, зверху відбиток XELODA, знизу - 150;

таблетки по 500 мг двоопуклі, довгастої форми, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, зверху відбиток XELODA, знизу - 500.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C06.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Капецитабін - речовина, що є нецитотоксичною похідною фторпіримідину карбамату, пероральним попередником 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 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, 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/м<sup>2</sup>/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидифурцидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидифуридину (5'-ДФУР) на день 1 і 14 були подібними. На день 14 показник АUC 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'-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/м<sup>2</sup> після прийому їжі на 14-й день максимальні концентрації (C<sub>max</sub>) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 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<sub>max</sub>) дорівнює 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 год, а АUC – 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*

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 біотрасформація 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 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), тоді 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 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*

У дослідженнях фази I не було виявлено впливу препарату Кселода<sup>®</sup> на фармакокінетику доцетакселу та паклітакселу ( $C_{max}$  та AUC) та впливу доцетакселу та паклітакселу на фармакокінетику препарату Кселода<sup>®</sup> та 5'-ДФУР.

### *Фармакокінетика в особливих клінічних групах*

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубіну, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 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 такою у пацієнтів без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики щодо хворих з тяжким порушенням функції печінки відсутні.

*Хворі 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.* За даними 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/м<sup>2</sup> 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 європейської раси

(N=22). А також для ФБАЛ, пацієнти японської національності мали  $C_{\max}$  капецитабіну, нижчу на 25 %, і AUC, нижчу на 34 %, порівняно із 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 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 чи метастатичний рак молочної залози, у поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включає препарати антрациклінового ряду;
- місцевий розповсюджений чи 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 до фторурацилу. Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність та 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» та «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 в

комбінації.

*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 значима взаємодія між бривудином та фторпіримідинами (наприклад капецитабіном, 5-фторурацилом, тегафуром) у результаті пригнічення дигідропіримідин-дегідрогенази бривудином. Ця взаємодія, що спричиняє підвищення токсичності фторпіримідину, потенційно може призвести до летального наслідку. Таким чином, бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Повинен бути період очікування щонайменше 4 тижні між закінченням 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 проводились. 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, а в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування препаратом Кселода<sup>®</sup>. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> 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. Хворим, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародний коефіцієнт нормалізації чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

##### *Фенітоїн.*

При одночасному застосуванні препарату Кселода<sup>®</sup> та фенітоїну повідомлялося 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.

##### *Фолінова кислота/фолієва кислота.*

Фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів.

Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку препарату Кселода<sup>®</sup>, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза препарату Кселода<sup>®</sup> 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 двічі на день) – лише 2000 мг/м<sup>2</sup> 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.*

Вивчався вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику препарату Кселода<sup>®</sup>. Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид, незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного його метаболіту (5'-ДФЦР) в плазмі; 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 препарату Кселода<sup>®</sup> та алопуринолу.

#### *Інтерферон альфа.*

Максимальна переносима доза препарату Кселода<sup>®</sup> 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 препарату Кселода<sup>®</sup> в режимі монотерапії.

#### *Променева терапія.*

Максимальна переносима доза препарату Кселода<sup>®</sup> 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 і оксаліплатину з бевацизумабом чи без нього не відзначено клінічно значимої різниці в експозиції капецитабіну чи його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

#### *Бевацизумаб.*

Не відзначено клінічно значущого впливу бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів в присутності оксаліплатину.

#### Взаємодія лікарський засіб – їжа

У всіх клінічних дослідженнях пацієнти були проінструктовані про прийом препарату

Кселода<sup>®</sup> протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні препарату Кселода<sup>®</sup> з їжею, рекомендується приймати препарат Кселода<sup>®</sup> з їжею. Прийом препарату Кселода<sup>®</sup> 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 в 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 чи дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7–9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція. Діарея 4 ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій до ≥ 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 хворих з анорексією, астеною, нудотою, блюванням чи діареєю. Дегідратація може спричинити гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок або у разі застосування капецитабіну 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) лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> необхідно 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 проводять у разі необхідності.

### *Долонно-підшовний синдром*

Долонно-підшовний синдром також відомий як долонно-підшовні шкірні реакції або долонно-підшовна еритродизестезія, або периферична еритема, спричинена хіміотерапією. Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов і/або дискомфортом.

Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті 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 (ступеня II 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. Хворим, які одночасно отримують препарат Кселода<sup>®</sup> і цисплатин, застосування вітаміну B<sub>6</sub> (піридоксин) не рекомендується з метою симптоматичного чи 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 Кселода<sup>®</sup>.

#### *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 ЕКГ (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні препарату Кселода<sup>®</sup> повідомляється про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні препарату Кселода<sup>®</sup> пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність.

#### *Гіпо- чи гіперкальціємія.*

Під час лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> повідомлялося про гіпо- чи гіперкальціємію.

#### *Захворювання центральної чи периферичної нервової системи.*

При призначенні препарату Кселода<sup>®</sup> пацієнтам із захворюванням центральної чи периферичної нервової системи, наприклад з метастазами в головний мозок чи невропатією, необхідно виявляти обережність.

#### *Цукровий діабет або порушення рівня електролітів.*

При призначенні препарату Кселода<sup>®</sup> 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 площі під кривою «концентрація-час» (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 (міжнародне нормалізоване співвідношення чи протромбіновий



час) і підбирати дозу антикоагулянту.

### *Бривудин.*

Бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном. Після такої лікарської взаємодії повідомлялося про летальні випадки. Повинен бути період очікування 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 застосування хворим з порушенням функції печінки застосування препарату Кселода® необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, незалежно від наявності чи 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 аміотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 раза порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід призупинити. Застосування капецитабіну як монотерапію можна відновити при зниженні рівня білірубину і активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі.

### *Порушення функції нирок.*

Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у хворих з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з такою в 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 європеїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик небезпечної для життя, у т. ч. летальної, токсичності та не повинні отримувати лікування препаратом Кселода® (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 препаратом Кселода<sup>®</sup>, 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 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. 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 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 і 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 препаратом Кселода<sup>®</sup> може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування препарату Кселода<sup>®</sup> пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

Лактоза

Пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, повний дефіцит лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати препарат Кселода<sup>®</sup>.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (менше ніж 23 мг) натрію в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Таблетки препарату Кселода<sup>®</sup> не слід подрібнювати або розламувати. При контакті пацієнта або доглядача з подрібненими чи розламаними таблетками препарату Кселода<sup>®</sup> 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» при наявності такої.

*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 пацієнтці потенційний негативний вплив на плід. Слід застосовувати 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 та їхнім партнеркам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози капецитабіну.

### Вагітність

Застосування препарату Кселода<sup>®</sup> вагітним не вивчалось, однак можна припустити, що застосування препарату Кселода<sup>®</sup> 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 препарат Кселода<sup>®</sup>.

### Годування груддю

Невідомо, чи проникає препарат Кселода<sup>®</sup> у грудне молоко людини. Дослідження щодо впливу капецитабіну на вироблення грудного молока або присутності 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 перебувають на грудному годуванні, невідома, слід припинити годування груддю під час лікування капецитабіном та протягом 2 тижнів після прийому останньої дози.

### Фертильність

Відсутні дані про вплив препарату Кселода<sup>®</sup> на фертильність. У базові дослідження застосування препарату Кселода<sup>®</sup> 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. Препарат Кселода<sup>®</sup> може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

*Спосіб застосування та дози.*

Препарат Кселода<sup>®</sup> 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 Кселода<sup>®</sup> в таблетках приймають перорально не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, ковтаючи таблетки цілими та запиваючи водою. Таблетки препарату Кселода<sup>®</sup> 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 препарату Кселода<sup>®</sup> як ад'ювантної терапії становить  $2\ 500\ \text{мг/м}^2$  поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймають щодня протягом 2 тижнів, після чого роблять тижневу перерву. Сумарну добу дозу препарату Кселода<sup>®</sup> розподіляють на два прийоми (по  $1250\ \text{мг/м}^2$  поверхні тіла зранку і ввечері). Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

### Комбінована терапия

*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). Премедикацію пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводять 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 препарату Кселода<sup>®</sup> необхідно зменшити до  $800\text{--}1000\ \text{мг/м}^2$  2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою чи до  $625\ \text{мг/м}^2$  2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом ( $200\ \text{мг/м}^2$  в день 1) 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 лікування не впливає на початкову дозу препарату Кселода<sup>®</sup>.

Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують препарат Кселода<sup>®</sup> у комбінації з цисплатином чи 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 Кселода<sup>®</sup> розраховують залежно від площі поверхні тіла.

У таблицях 1, 2 наведено розрахунки стандартної та зниженої (див. «Корекція дози у процесі лікування») початкової дози препарату Кселода<sup>®</sup> 1250 мг/м<sup>2</sup> чи 1000 мг/м<sup>2</sup>.

Таблиця 1

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Кселода<sup>®</sup> 1250 мг/м<sup>2</sup> залежно від площі поверхні тіла

Доза 1250 мг/м <sup>2</sup> (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	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>
	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 Кселода<sup>®</sup> 1000 мг/м<sup>2</sup> залежно від площі поверхні тіла

Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	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>
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	2	1000	600
1,39-1,52	1450	3	2	1100	750
1,53-1,66	1600	4	2	1200	800
1,67-1,78	1750	5	2	1300	800
1,79-1,92	1800	2	3	1400	900
1,93-2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07-2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

### Корекція дози у процесі лікування

#### Загальні рекомендації

Явища токсичності при лікуванні препаратом Кселода<sup>®</sup> можна усунути симптоматичною терапією і/або зміною дози препарату Кселода<sup>®</sup> (перервавши лікування чи зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно можуть бути серйозними чи 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 Кселода<sup>®</sup>, 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 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).

#### Таблиця 3

Схема зниження дози препарату Кселода<sup>®</sup> (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 0-1	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 0-1	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 0-1	50 %
- з другою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	не застосовується

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

*Зміна дози у разі виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом 3-тижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами*

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при застосуванні препарату Кселода<sup>®</sup> 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 препаратом Кселода<sup>®</sup> чи іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів до періоду можливості призначення всіх компонентів схеми.

При виникненні токсичних явищ під час лікування, які, на думку лікаря, не пов'язані із застосуванням капецитабіну, терапію препаратом Кселода<sup>®</sup> 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 препаратом



Кселода<sup>®</sup> можна продовжити при досягненні необхідних умов для повторного призначення препарату Кселода<sup>®</sup>.

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

*Хворі з порушеннями функції нирок*

Капецитабін протипоказаний хворим 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 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 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 до менше 30 мл/хв лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

*Хворі літнього віку*

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

При застосуванні препарату Кселода<sup>®</sup> в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку ( $\geq$  65 років) відзначалася більша частота побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку. Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих віком  $\geq$  60 років.

*При лікуванні препаратом Кселода<sup>®</sup> у комбінації з доцетакселом у хворих віком понад 60*

років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні препаратом Кселода<sup>®</sup> та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу препарату Кселода<sup>®</sup> до 75 % (950 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу). У разі відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів віком  $\geq 60$  років зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу.

### *Діти.*

Безпека і ефективність застосування препарату Кселода<sup>®</sup> дітям 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 підтримуючі заходи з метою корекції клінічних проявів та запобігання можливих ускладнень.

### *Побічні реакції.*

#### Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки препарату Кселода<sup>®</sup> базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> в режимі монотерапії чи в комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування. Профіль безпеки монотерапії препаратом Кселода<sup>®</sup> при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним.

Найбільш частими 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 ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням препарату Кселода<sup>®</sup>, були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії препаратом Кселода<sup>®</sup> та в клінічних дослідженнях застосування препарату Кселода<sup>®</sup> у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях 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  $< 1/100$ ), рідкі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкі ( $< 1/10000$ ). У кожній групі за частотою побічні реакції представлено в порядку зменшення тяжкості.

## *Моноterapia препаратом Кселода®*

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном, на основі об'єднаного аналізу даних безпеки, одержаних в ході 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, грибкова 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 міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО)/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, знижене 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, чутливі розлади, периферична нейропатія; дуже рідко – токсична лейкоенцефалопатія.

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

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

*Кардіальні порушення:* 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.

*Судинні розлади:* 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, 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, гастроезофагеальна 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 і підшкірної клітковини:* дуже часті – синдром долонно-підшовної еритродізестезії (на основі постмаркетингового досвіду, персистуючий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродізестезії 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 в обличчі, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах.

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

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасті – вагінальні кровотечі.

*Загальні розлади:* дуже часті – слабкість, астения; часті – гіпертермія, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці; нечасті – набряк, лихоманка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури тіла.

У контексті «часті побічні реакції» у підрозділі «Монотерапія препаратом Кселода®» вказані тяжкі побічні реакції і/або побічні реакції, що загрожують життю (3-4 ступеня), або медично значущі побічні реакції.

#### *Комбінована терапія*

Нижче наведено побічні реакції, зареєстровані при застосуванні препарату Кселода® у комбінації з різними схемами хімотерапії 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 хімотерапії (наприклад, периферична чутлива невропатія при застосуванні доцетакселу чи оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних реакцій при застосуванні препарату Кселода®.

*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 – 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, зниження гостроти зору, розпливчатість зору.

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

*Кардіальні порушення:* часті – фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда.

*Судинні розлади:* 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, 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> двічі 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.

Метааналіз даних, отриманих від більш ніж 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) 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 ≥ 1).

#### *Діарея*

Виникнення діареї під час лікування препаратом Кселода<sup>®</sup> спостерігали у майже 50 % хворих. За результатами метааналізу 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 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\*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'єданого 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 зазначених побічних реакцій, монотерапія препаратом Кселода® на основі об'єданого аналізу даних з безпеки, отриманих у ході 7 клінічних досліджень, асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

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

У разі контакту з подрібненими чи розламаними таблетками капецитабіну повідомлялося про такі побічні реакції: подразнення очей, набряк очей, висип 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 препаратом Кселода® та комбіноване лікування препаратом Кселода® 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  $\geq 60$  років, які отримували комбіноване лікування препаратом Кселода® та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування внаслідок побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком  $< 60$  років.

Метааналіз 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*

Метааналіз 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 порушенням функції нирок*

У хворих з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію препаратом Кселода® (з приводу колоректального раку), спостерігалось підвищення частоти побічних реакцій 3 і 4 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 та частіше

спостерігалася 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.

*Термін придатності.*

3 роки.

*Умови зберігання.*

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

*Упаковка.*

10 таблеток по 150 мг або по 500 мг у блістері. 6 блістерів з таблетками по 150 мг (60 таблеток) або 12 блістерів з таблетками по 500 мг (120 таблеток) у картонній коробці.

*Категорія відпуску.*

За рецептом.

*Виробник.*

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Грензахерштрассе 124, 4058 Базель, Швейцарія