

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.12.2021 № 2740
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15821/01/01
№ UA/15821/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Капецитабін КРКА
(Capecitabine KRKA)

Склад:

діюча речовина: капецитабін;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;
допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат;
плівкова оболонка: гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), оксид заліза червоний (E 172), оксид заліза жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 150 мг: продовгуватої форми, двоопуклі, світло-персикового кольору, з гравіюванням "150" з одного боку і гладкі з іншого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою;
для дозування 500 мг: продовгуватої форми, двоопуклі, персикового кольору, з гравіюванням "500" з одного боку і гладкі з іншого боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Капецитабін – нецитотоксичне похідне фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки – 5-фторурацилу (5-ФУ). Капецитабін активують декілька ферментних етапів. Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається під дією тимідинфосфорилази у тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму, 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.

Доведено, 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 рибонуклеїнової кислоти (РНК) та протеїнів. Оскільки ДНК та РНК необхідні для поділу та росту клітин, 5-ФУ може спричиняти дефіцит тимідину, що сприяє незбалансованому росту та загибелі клітин. Вплив на ДНК та РНК більш виражений у клітинах з інтенсивнішою проліферацією і з вищим рівнем метаболізму 5-ФУ.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502–3514 мг/м²/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидину (5'-ДФЦТТ) та 5'-дезоксидезокси-5-фторуридину

Узгоджено з матеріалами реєстраційного доось

(5'-ДФУР) на 1-й і 14-й день були подібними. На 14-й день площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) 5-ФУ була на 30–35 % вище. 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 застосуванні препарату після вживання їжі в дозі 1250 мг/м² на 14-й день максимальна концентрація (C_{max}) капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ і α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ) становила відповідно 4,67 мкг/мл, 3,05 мкг/мл, 12,1 мкг/мл, 0,95 мкг/мл і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становив 1,5 години, 2 години, 2 години, 2 години і 3,34 години, а AUC – 7,75 мкг•год/мл, 7,24 мкг•год/мл, 24,6 мкг•год/мл, 2,03 мкг•год/мл і 36,3 мкг•год/мл відповідно.

Розподіл

Дослідження плазми крові 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 біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується у стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах 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), в 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). 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 (ФУГ₂). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуейдопропіонової 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'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85 години, 1,11 години, 0,66 години, 0,76 години 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 та паклітакселу (C_{max} та AUC) і впливу доцетакселу та паклітакселу на фармакокінетику капецитабіну та 5'-ДФУР.

Фармакокінетика в особливих клінічних групах

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний на матеріалі лікування капецитабіном у

дозі 1250 мг/м² 2 рази на добу 505 пацієнтів із колоректальним раком. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за шкалою Карновського, концентрація загального білірубіну, 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 хворими 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.

Пацієнти літнього віку. За 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 (при збільшенні віку на 20 % АUC ФБАЛ збільшувалася на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

Етнічні фактори. Після перорального застосування 825 мг/м² капецитабіну 2 рази на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) C_{max} 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_{max} 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:

– місцево розповсюджений або метастатичний рак молочної залози – препарат застосовують у поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включала препарати антрациклінового ряду;

– місцево розповсюджений або метастатичний рак молочної залози – препарат застосовують як монотерапію 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 – препарат застосовують в ад'ювантній терапії після хірургічного лікування раку III стадії (стадія С за Дьюком);

– метастатичний колоректальний рак.

Рак шлунка:

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

Протипоказання.

Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином в анамнезі. Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, або до фторурацилу.

Відома повна відсутність активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність та період годування груддю.

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier

Тяжкі порушення функції печінки.

Тяжка ниркова недостатність (КК < 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.

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 значима взаємодія між бривудином та фторпіримідинами (наприклад, капецитабіном, 5-ФУ, тегафуром) у результаті пригнічення ДПД 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»). Період очікування між закінченням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном повинен 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 – похідні кумарину. Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення згортання крові та виникнення кровотечі через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, а в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування Капецитабіном КРКА. 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 співвідношення (МНС) – 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 ретельний моніторинг показників згортання крові (МНС або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

Фенітоїн. При одночасному застосуванні капецитабіну та фенітоїну зафіксовано 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/фолієва кислота. Фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку капецитабіну, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, а при комбінованому застосуванні з фоліновою кислотою (30 мг перорально 2 рази на добу) – лише 2000 мг/м² на добу. Підвищена токсичність можлива при переході з 5-ФУ/ЛВ (5-фторурацил і лейковорин) на схему лікування капецитабіном. Це явище 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 капецитабіну. Антациди, що містять

алюмінію та магнію
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

незначно підвищують концентрацію капецитабіну та одного метаболіту (5'-ДФЦТ) у плазмі крові; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ) капецитабіну 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 КРКА та алопуринолу.

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

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

Оксаліплатин. При комбінованому застосуванні капецитабіну та оксаліплатину з бевацизумабом або без нього не зафіксовано клінічно значимої різниці в експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

Бевацизумаб. Не зафіксовано клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів присутності за наявності оксаліплатину.

Взаємодія з їжею

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

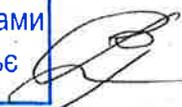
Особливості застосування.

Токсична дія, що залежить від дози. Діарея, біль у животі, нудота, стоматит, долонно-підшовний синдром (долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея. За хворими з тяжкою діареєю слід ретельно 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) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4–6 разів на добу чи дефекації вночі. Діарея III ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій до 7–9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція. Діарея IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій ≥ 10 разів на 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. Потрібно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинути у хворих з анорексією, астенією, нудотою, блюванням або діареєю. Дегідратація може спричинити гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями 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) необхідно негайно припинити лікування Капецитабіном КРКА та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції/контролі причин преципітації. Корекція дози у разі виникнення преципітувальних побічних явищ проводиться у разі необхідності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє




Долонно-підшовний синдром (синоніми: долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія, периферична еритема, спричинена хіміотерапією). 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 набряком кистей рук і/або підшов; викликаний цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого. Персистуючий або тяжкий долонно-підшовний синдром (ступеня II або вище) може зрештою призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта.

Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів, гострий біль долонь і/або підшов і/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам працювати або займатися повсякденною діяльністю.

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 лікарський засіб Капецитабін КРКА і цисплатин, не рекомендується застосовувати вітамін B₆ (піридоксин) з метою симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Існує низка доказів, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому в пацієнтів, які отримували капецитабін.

Кардіотоксичність. Спектр прояву кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмію, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні реакції частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомлялося про випадки серцевої аритмії (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. Тому необхідно з обережністю призначати Капецитабін КРКА пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритмією і стенокардією.

Гіпо- або гіперкальціємія. Під час лікування капецитабіном повідомлялося про гіпо- або гіперкальціємію. З обережністю потрібно призначати Капецитабін КРКА пацієнтам із виявленою гіпо- або гіперкальціємією.

Захворювання центральної або периферичної нервової системи. З обережністю потрібно призначати лікарський засіб Капецитабін КРКА пацієнтам із захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад із метастазами в головний мозок або невропатією.

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів. З обережністю потрібно призначати Капецитабін КРКА пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів, оскільки застосування капецитабіну може призводити до ускладнення 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, імовірно, в результаті пригнічення капецитабіном цитохрому P450 2C9 ізоферменту. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНС або протромбіновий час) та підбирати дозу антикоагулянту.

Бривудин. Бривудин протипоказано застосовувати одночасно з капецитабіном. Після такої лікарської взаємодії повідомлялося про летальні випадки. Період очікування між закінченням лікування бривудином та початком терапії капецитабіном повинен становити щонайменше 4 тижні. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

прийому останньої дози капецитабіну (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі випадкового прийому бривудину пацієнтами, які застосовують капецитабін, слід вжити ефективних заходів з метою зменшення токсичності капецитабіну. Рекомендується негайна госпіталізація. Потрібно розпочати усі необхідні заходи з метою попередження системних інфекцій та дегідратації.

Порушення функції печінки. У зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності у хворих з порушеннями функції печінки під час застосування лікарського засобу Капецитабін КРКА необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від наявності метастазів у печінку. 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 припинити. Застосування капецитабіну як монотерапії можна відновити при зниженні рівня білірубину та активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі.

Порушення функції нирок. Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступенів 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 застосовувати лікарський засіб Капецитабін КРКА (див. розділ «Протипоказання»).

Частковий дефіцит ДПД

За розрахунками, частковий дефіцит ДПД спостерігається у 3–9 % пацієнтів європеїдної раси. 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 потрібно вважати фактором, який необхідно 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 застосування лікарського засобу Капецитабін КРКА 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 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 чотирьох

варіацій зі щонайменше одним алелем с.1905+1G>A або
 Узгоджено з матеріалами
 реєстраційного досьє

c.1679T>G) спричиняють повну або майже повну відсутність ферментативної активності ДПД.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіаціями DPYD (зокрема, варіації c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T і c.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності під час лікування фторпіримідинами.

У пацієнтів європеїдної раси частота гетерозиготного генотипу c.1905+1G>A в гені DPYD становить приблизно 1 %, c.2846A>T – 1,1 %, варіацій c.1236G>A/НарВ3 – 2,6–6,3 % та c.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 (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T і c.1236G>A/НарВ3) вважаються практично відсутніми у пацієнтів африканського (американського) або азійського походження.

Фенотипічна характеристика дефіциту ДПД

Для фенотипічної характеристики дефіциту ДПД перед лікуванням рекомендується 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 ≥ 16 нг/мл та < 150 нг/мл свідчить про частковий дефіцит ДПД і пов'язаний з підвищеним ризиком токсичності фторпіримідину. Рівень урацилу у крові ≥ 150 нг/мл слід вважати ознакою повного дефіциту ДПД та пов'язувати з ризиком небезпечної для життя, у т. ч. летальної, токсичності фторпіримідину.

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 потрібно розпочати лікування порушень зору.

Тяжкі шкірні реакції. Лікування Капецитабіном КРКА може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Потрібно остаточно припинити застосування лікарського засобу Капецитабін КРКА пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

Оскільки препарат містить як допоміжну речовину безводну лактозу, пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати Капецитабін КРКА.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам репродуктивного віку слід порадити запобігати вагітності протягом лікування капецитабіном. При настанні вагітності протягом лікування потрібно роз'яснити пацієнтці потенційний негативний вплив на плід. Необхідно використовувати ефективні методи контрацепції протягом 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 використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після прийому останньої дози капецитабіну.

Вагітність

Застосування капецитабіну у вагітних не вивчалось, однак можна припустити, що застосування даного лікарського засобу 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.

Застосування капецитабіну у період вагітності протипоказано.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє




Період годування груддю

Немає даних щодо проникання капецитабіну 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 перебувають на грудному годуванні, невідома, слід припинити годування груддю під час лікування капецитабіном та протягом 2 тижнів після прийому його останньої дози.

Фертильність

Відсутні дані про вплив капецитабіну на фертильність. У базові дослідження застосування капецитабіну були включені тільки ті чоловіки та жінки репродуктивного віку, які погоджувалися застосовувати прийнятні методи контролю народжуваності для запобігання вагітності протягом дослідження та відповідного терміну 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 КРКА може призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Для всіх пацієнтів рекомендований ретельний моніторинг стану протягом першого циклу лікування.

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Препарат приймають перорально, не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, запиваючи водою.

Монотерапія

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози. Рекомендована початкова добова доза Капецитабіну КРКА як ад'ювантної терапії становить 2500 мг/м^2 поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймають щодня протягом 2 тижнів, після чого роблять тижневу перерву. Сумарну добову дозу Капецитабіну КРКА розподіляють на два прийоми (по 1250 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 разі застосування капецитабіну у комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза для лікування метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м^2 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою (у поєднанні з доцетакселом 75 мг/м^2 1 раз у 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, рак шлунка. У режимі комбінованого лікування початкову дозу Капецитабіну КРКА необхідно зменшити до $800\text{--}1000 \text{ мг/м}^2$ 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою чи до 625 мг/м^2 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м^2 у 1-й день) рекомендована початкова доза становить 800 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 КРКА.

Протиблювальні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

призначають пацієнтам, які отримують лікарський засіб Капецитабін КРКА у комбінації з цисплатином чи 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 КРКА розраховують за площею поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведені розрахунки стандартної та зниженої дози (див. «Корекція дози у процесі лікування») для початкової дози Капецитабіну КРКА 1250 мг/м² або 1000 мг/м².

Таблиця 1

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози Капецитабіну КРКА 1250 мг/м² залежно від площі поверхні тіла

| Площа поверхні тіла, м ² | Доза 1250 мг/м ² (2 рази на добу) | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--------|---|---|
| | Повна доза 1250 мг/м ² | Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері) | | Знижена доза (75 %) 950 мг/м ² | Знижена доза (50 %) 625 мг/м ² |
| | | Доза на 1 прийом, мг | 150 мг | | |
| ≤1,26 | 1500 | - | 3 | 1150 | 800 |
| 1,27–1,38 | 1650 | 1 | 3 | 1300 | 800 |
| 1,39–1,52 | 1800 | - | 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 | - | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93–2,06 | 2500 | - | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07–2,18 | 2650 | 1 | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥2,19 | 2800 | - | 5 | 2150 | 1450 |

Таблиця 2

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози Капецитабіну КРКА 1000 мг/м² залежно від площі поверхні тіла

| Площа поверхні тіла, м ² | Доза 1000 мг/м ² (2 рази на добу) | | | | |
|-------------------------------------|--|---|--------|---|---|
| | Повна доза 1000 мг/м ² | Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері) | | Знижена доза (75 %) 750 мг/м ² | Знижена доза (50 %) 500 мг/м ² |
| | | Доза на 1 прийом, мг | 150 мг | | |
| ≤1,26 | 1150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27–1,38 | 1300 | - | 2 | 1000 | 600 |
| 1,39–1,52 | 1450 | 1 | 2 | 1100 | 750 |
| 1,53–1,66 | 1600 | - | 2 | 1200 | 800 |
| 1,67–1,78 | 1750 | 1 | 2 | 1300 | 800 |
| 1,79–1,92 | 1800 | - | 3 | 1400 | 900 |
| 1,93–2,06 | 2000 | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 2,07–2,18 | 2150 | 1 | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥2,19 | 2300 | - | 4 | 1750 | 1100 |

Корекція дози у процесі лікування

Явища токсичності при лікуванні Капецитабіном КРКА можна усунути симптоматичною терапією і/або зміною дози Капецитабіну КРКА (перервавши лікування або зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, не стануть серйозними і не будуть

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

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 Капецитабіном КРКА, 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 під час лабораторного дослідження виявлено зниження рівня нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів $<75 \times 10^9/\text{л}$. У таблиці 3 наводяться рекомендації для зміни дози у випадку виникнення токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності, що часто зустрічаються у клініці. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3

Схема зниження дози Капецитабіну КРКА (3-тижневий цикл або безперервне лікування)

| Ступінь токсичності за даними NCIC | Зміни дози протягом курсу терапії | Коригування 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 | Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–I | 100 % |
| – з другою появою ознак токсичності | | 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 | Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–I | 75 % |
| – з другою появою ознак токсичності | | 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 пацієнта лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–I | 50 % |
| – з другою появою ознак токсичності | | Не застосовується |

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 Капецитабіну КРКА 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

На початку курсу лікування при необхідності відстрочення терапії Капецитабіном КРКА або іншим лікарським засобом слід також припинити застосування інших препаратів, аж поки застосування всіх компонентів схеми буде можливим.

При виникненні під час лікування токсичних явищ, які на думку лікаря не пов'язані зі застосуванням капецитабіну, терапію Капецитабіном КРКА 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 Капецитабін КРКА можна продовжити при досягненні необхідних умов для повторного призначення препарату Капецитабін КРКА.

Вказані 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 КРКА 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 у пацієнтів з 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 такою у загальній популяції. Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % від стандартної (1250 мг/м²). Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю зниження початкової дози 1000 мг/м² не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Рекомендується ретельний моніторинг та негайне переривання лікування при виникненні побічних явищ II, III або IV ступенів, а також подальше коригування дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну менше 30 мл/хв лікування Капецитабіном КРКА необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

Пацієнти літнього віку

Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих віком від 60 років явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодших пацієнтів.

Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих віком від 60 років. При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (віком від 65 років) відзначалася більша частота побічних реакцій III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку.

При лікуванні капецитабіном у комбінації з доцетакселом у хворих віком від 60 років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій III та IV ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні Капецитабіном КРКА та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу Капецитабіну КРКА до 75 % (950 мг/м² 2 рази на добу). За відсутності явищ токсичності у пацієнтів віком від 60 років під час лікування зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м² 2 рази на добу.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

Діти.

Безпека і ефективність капецитабіну 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.

Загальний профіль безпеки капецитабіну складено на основі даних більше 3000 пацієнтів, які застосовували капецитабін як монотерапію або в комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном 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, астенія, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення функції нирок у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Побічні реакції, які розглядалися як імовірно пов'язані зі застосуванням капецитабіну, спостерігалися у дослідженнях монотерапії капецитабіном та у дослідженнях застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями.

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

Монотерапія капецитабіном

У таблиці 4 наведено побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном.

Таблиця 4

Побічні реакції у хворих при монотерапії капецитабіном

| Класифікація за системами органів | Дуже часто (усі ступені) | Часто (усі ступені) | Нечасто (тяжкі і/або побічні реакції, що загрожують життю (III–IV ступеня), або медично значущі) | Рідко/дуже рідко (досвід пост-маркетингового застосування) |
|---|--------------------------|---|---|--|
| <i>Інфекції та інвазії</i> | - | Герпес (вірусна інфекція), назофарингіт, інфекції нижніх дихальних шляхів | Сепсис, інфекції сечових шляхів, целюліт, тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибоквіа інфекція, інфекція, абсцес зубів | Ангіоневротичний набряк (рідко) |
| <i>Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення</i> | - | - | Ліпома | |
| <i>З боку крові та лімфатичної системи</i> | - | Анемія, нейтропенія | Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, | |

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

| | | | | |
|------------------------------------|-----------|--|---|---|
| | | | тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення МНС/подовження протромбінового часу | |
| З боку імунної системи | - | - | Реакції підвищеної чутливості | |
| З боку обміну речовин і харчування | Анорексія | Дегідратація, зменшення маси тіла | Цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, недоїдання, гіпертригліцеридемія | |
| Психічні розлади | - | Безсоння, депресія | Сплутаність свідомості, гострий тривожний стан з реакцією паніки, депресивний настрій, зниження лібідо | |
| З боку нервової системи | - | Головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку | Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади рівноваги, сенсорні розлади, периферична нейропатія | Токсична лейкоенцефалопатія (дуже рідко) |
| З боку органів зору | - | Збільшення слезовиділення, кон'юнктивіт, подразнення органів зору | Зниження гостроти зору, диплопія | Стеноз слізних проток (рідко), розлади рогівки (рідко), кератит (рідко), крапковий кератит (рідко) |
| З боку органів слуху та лабіринту | - | - | Запаморочення, біль у вухах | |
| З боку серця | - | - | Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття | Фібриляція шлуночків (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), піруетна шлуночкова тахікардія (рідко), брадикардія (рідко), вазоспазм (рідко) |
| З боку судин | - | Тромбофлебіт | Тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, припливи, периферичне відчуття холоду | |
| З боку дихальної | - | Задихка, носові кровотечі, кашальний реєстраційного досьє | Легенева емболія, пневмоторакс, | |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| системи, органів грудної клітки та середостіння | | ринорея | кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні | |
| З боку травної системи | Діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі | Шлунково-кишкові кровотечі, запори, біль у верхніх відділах живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті | Кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижніх відділах живота, езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях | |
| З боку гепатобіліарної системи | - | Гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів | Жовтяниця | Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко) |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини [#] | Долонно-підшовний синдром | Висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярні висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів | Утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, оборотний променевий синдром | Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | - | Біль у кінцівках, біль у спині, артралгія | Набряк суглобів, біль у кістках, біль у обличчі, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах | |
| З боку нирок та сечовидільної системи | - | - | Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну крові | |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз | - | - | Вагінальні кровотечі | |
| Загальні розлади | Слабкість, астенія | Гарячка, периферичні набряки, незлужання, біль | Набряк, гарячка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури тіла | |

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

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

Комбінована терапія

У таблиці 5 наведено побічні реакції, зареєстровані при застосуванні капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями у більш ніж 3000 пацієнтів.

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при хіміотерапії (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних явищ при застосуванні капецитабіну.

Таблиця 5

Побічні реакції у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінованому лікуванні, додатково до тих, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або спостерігалися у групі з більш високою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном

| Класифікація за системами органів | Дуже часто (усі ступені) | Часто (усі ступені) | Рідко/дуже рідко (досвід пост-маркетингового застосування) |
|--|---|---|--|
| <i>Інфекції та інвазії</i> | - | Оперізувальний лишай, інфекції сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, інфекції*, герпес ротової порожнини | |
| <i>З боку крові та лімфатичної системи</i> | Нейтропенія*, лейкопенія*, нейтропенічна гарячка*, тромбоцитопенія, анемія* | Пригнічення кісткового мозку, фебрильна нейтропенія* | |
| <i>З боку імунної системи</i> | - | Реакції підвищеної чутливості | |
| <i>З боку обміну речовин і харчування</i> | Зниження апетиту | Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія | |
| <i>Психічні розлади</i> | - | Розлади сну, неспокій | |
| <i>З боку нервової системи</i> | Парестезії та дизестезії, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, спотворення смаку, головний біль | Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакції підвищеної чутливості, гіпестезія | |
| <i>З боку органів зору</i> | Збільшення слюзовиділення | Порушення зору, сухість в очах, біль в очах, зниження гостроти зору, розпливчатий | |

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | зір | |
| З боку органів слуху та лабіринту | - | Дзвін у вухах, зниження слуху | |
| З боку серця | - | Фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда | |
| З боку судин | Набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертензія, тромбоз/емболія* | Припливи, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, гарячі припливи, флебіт | |
| З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння | Біль у горлі, дизестезія глотки | Гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія | |
| З боку травної системи | Запор, диспепсія | 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 | - | Відхилення рівня функціональних печінкових тестів | |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | Алопеція, порушення з боку нігтів | Гіпергідроз, еритематозні висипання, кропив'янка, нічна підвищена пітливість | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Артралгія, міалгія, біль у кінцівках | Біль у щелепах, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах | |
| З боку нирок та сечовидільної системи | - | Гематурія, протеїнурія, зниження кліренсу креатиніну, дизурія | Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (рідко) |
| Загальні розлади | Підвищення температури тіла, слабкість, загальмованість*, непереносимість підвищеної | Запалення слизових оболонок, біль у кінцівках, больові відчуття, озноб, біль у грудях, грипоподібні симптоми, гарячка* | |

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

| | | | |
|--------------------------------------|-------------|----------|--|
| | температури | | |
| Пошкодження (травми, рани), отруєння | - | Гематоми | |

Частота включає всі ступені тяжкості, за винятком побічних реакцій, відзначених знаком «», що включали лише побічні реакції III–IV ступеня.

Окремі побічні реакції

Долонно-підшовний синдром

При застосуванні капецитабіну в дозі 1250 мг/м² 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/м² 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.

Діарея

Виникнення діареї під час лікування капецитабіном спостерігали у майже 50 % хворих. З підвищеним ризиком розвитку діареї були пов'язані: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать. Зі зниженням ризику розвитку діареї були пов'язані: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність

Окрім вказаних побічних реакцій були зареєстровані такі побічні реакції з частотою менше 0,1 % при монотерапії капецитабіном: кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, раптова смерть.

Енцефалопатія

Окрім вказаних побічних реакцій монотерапія капецитабіном 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

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном і доцетакселом, спостерігалася підвищена частота виникнення побічних реакцій III та IV ступенів та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком до 60 років. Пацієнтів віком від 60 років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом і раніше припинили лікування через побічні реакції, було більше порівняно з пацієнтами віком до 60 років.

Стать

Жіноча стать статистично достовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію капецитабіном (з приводу колоректального раку), спостерігалася підвищення частоти побічних реакцій III і IV ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з хворими з нормальною функцією нирок: 41 % – у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня та 54 % – у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

32 % пацієнтів без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно і частіше спостерігалася передчасна відміна лікування (у 21 % пацієнтів під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у пацієнтів з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3, 6 або 12 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Текст

угоджено



24.09.2021р.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є