

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
10.11.2016 №1226
Реєстраційне посвідчення
№UA/15547/01/01
№UA/15547/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
НАКАЗ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
17.12.2019 № 2488

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Капецитабін Амакса
Capecitabine Amaxa

Склад:

діюча речовина: капецитабін;

1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

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

плівкова оболонка:

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Капецитабін – нецитотоксична похідна фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки – 5-фторурацилу (5-ФУ). Капецитабін активують за допомогою декількох 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 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. Впливи на ДНК та РНК більш виражені у клітинах з більш інтенсивною проліферацією і з вищим рівнем метаболізму 5-ФУ.

Фармакокінетика.

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

Всмоктування

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація в метаболіти 5'-ДФЦТ і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площі під кривою «концентрація–час» (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату після прийому їжі у дозі 1250 мг/м² на 14-й день максимальні концентрації C_{max} капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ) становили відповідно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації T_{max} у плазмі дорівнює 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 год, а AUC – 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3 мкг × год/мл відповідно.

Розподіл

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

Метаболізм

Капецитабін метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться, в основному, у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази. Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні. Подальша ферментна біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується в стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах 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), 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). При вимірюванні активність тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорилази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (ФУН₂). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуейдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-урейдопропіоназою 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

доза 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 проведений після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м² двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінці до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубину, сироваткового альбуміну, активність аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

Хворі з метастатичним ураженням печінки.

Згідно з даними фармакокінетичних досліджень у хворих із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, обумовленим метастазами, біодоступність капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з пацієнтами без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики у хворих з 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.

Хворі похилого віку.

Згідно з даними популяційного фармакокінетичного аналізу, який включав пацієнтів широкого вікового діапазону (27–86 років), з яких 234 пацієнти (46 %) були віком понад 65 років, вік не впливає на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % супроводжувалося збільшенням AUC ФБАЛ на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

Етнічні фактори.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози:

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

Рак ободової кишки, колоректальний рак:

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

Рак шлунка:

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до капецитабіну, до будь-якого компонента препарату або фторурацилу.

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

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).

Вагітність та період годування груддю.

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Тяжкі порушення функції печінки.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Однотимний прийом соривудину або його структурних аналогів типу бривудину.

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

Особливі заходи безпеки.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії були проведені лише у дорослих пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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, фенітоїном).

Антикоагулянти кумаринового ряду. Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і виникнення кровотеч через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, а в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування капецитабіном. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном призводило до збільшення AUC 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 детальний моніторинг показників згортання крові (МНС чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

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

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

Соривудин і його аналоги. В науковій літературі описано клінічно значущу взаємодію між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином. Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому капецитабін не можна одночасно застосовувати із соривудином або його структурними аналогами на зразок бривудину (див. розділ «Протипоказання»). Період між початком лікування капецитабіном та закінченням лікування соривудином або його

структурними аналогами має становити щонайменше 4 тижні.

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

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

Інтерферон альфа. Максимальна переносима доза капецитабіну становить 2000 мг/м² на добу при комбінованому застосуванні з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м² на добу) порівняно з 3000 мг/м² на добу при застосуванні цього препарату 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 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 не відзначено клінічно значимої різниці в експозиції капецитабіну чи його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

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

Взаємодія лікарський засіб – їжа

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

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 в корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея: за хворими з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи регідrataцію і відновлення втрати електролітів при дегідrataції. 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 IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій ≥ 10 /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дегідrataція: необхідно попереджувати розвиток дегідrataції та здійснювати корекцію дегідrataції у разі її виникнення. Дегідrataція може швидко розвиватись у хворих з анорексією, астеною, нудотою, блюванням чи діареєю. Зневоднення може призвести до гострої ниркової недостатності, особливо у пацієнтів з уже наявними порушеннями функції нирок або при застосуванні капецитабіну одночасно з нефротоксичними препаратами. Гостра ниркова недостатність, додатково до дегідrataції, є потенційно летальною. При появі дегідrataції II ступеня (або вище) лікування препаратом Капецитабін Амакса необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідrataції. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідrataції та корекції/контролі причин преципітації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Корекція дози у разі виникнення преципітувальних побічних явищ проводиться у разі необхідності.

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, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов і/або дискомфортом.

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

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

У випадках появи долонно-підшовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити. Хворим, які одночасно отримують Капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну B₆ (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. Існує ряд доказів, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували препарат капецитабін.

Кардіотоксичність: спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть і зміни ЕКГ (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомляється про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні капецитабіну пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність.

Гіпо- чи гіперкальціємія: під час лікування капецитабіном повідомлялося про гіпо- чи гіперкальціємію. При призначенні капецитабіну пацієнтам із гіпо- чи гіперкальціємією необхідно виявляти обережність.

Захворювання центральної чи периферичної нервової системи: при призначенні капецитабіну пацієнтам із захворюванням центральної чи периферичної нервової системи, наприклад метастазами в головний мозок чи невропатією, необхідно виявляти обережність.

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів: при призначенні капецитабіну пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів необхідно виявляти обережність, оскільки застосування капецитабіну може призводити до погіршення їх перебігу.

Антикоагулянти – похідні кумарину: у дослідженні взаємодії з одноразовим застосуванням варфарину спостерігалось суттєве збільшення середньої величини площі під кривою «концентрація–час» (AUC) S-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, 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 чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

Порушення функції печінки: у зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності для хворих з порушенням функції печінки під час застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторити стан пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінці. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід призупинити. Застосування капецитабіну як монотерапії 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): іноді внаслідок дефіциту активності ДПД спостерігалася неочікувана тяжка токсичність (наприклад стоматит, діарея, запалення слизових оболонок, нейтропенія та нейротоксичність), пов'язана з 5-фторурацилом (5-ФУ). Не можна виключити зв'язок між зниженням рівнів ДПД та посиленням потенційно летальних токсичних ефектів 5-ФУ.

У пацієнтів з низькою активністю ДПД або відсутністю активності ДПД ферменту, який бере участь у розщепленні фторурацилу, існує підвищений ризик виникнення тяжких, небезпечних для життя або летальних побічних реакцій, спричинених фторурацилом. Хоча дефіцит ДПД неможливо встановити точно, відомо, що у пацієнтів з певними гомозиготними або деякими комбінованими гетерозиготними мутаціями в генетичному локусі DPYD, які можуть спричинити повну або практично повну відсутність ферментної активності ДПД (за визначенням лабораторних аналізів), спостерігається найвищий ризик небезпечної для життя або летальної токсичності, і таких пацієнтів не слід лікувати капецитабіном (див. розділ «Протипоказання»). Для пацієнтів з повною відсутністю активності ДПД немає дози з доведеною безпекою.

Пацієнтів з частковим дефіцитом ДПД (зокрема гетерозиготні мутації гена DPYD) (якщо вважається, що користь застосування капецитабіну переважає ризики, враховуючи доцільність призначення альтернативних режимів хіміотерапії не на основі фторпіримідину) слід лікувати з надзвичайною обережністю та проводити частий моніторинг із корекцією дози залежно від токсичності. Недостатньо даних, щоб рекомендувати певну дозу пацієнтам з частковою активністю ДПД за результатами проведення специфічного тесту.

У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ «Передозування»). У разі гострої токсичності II–IV ступеня лікування слід негайно відмінити до вирішення ситуації, що виникла. Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування, базуючись на клінічній оцінці виникнення, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

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

Тяжкі шкірні реакції: лікування капецитабіном може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування капецитабіну пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

Допоміжні речовини: оскільки препарат як допоміжну речовину містить безводну лактозу, пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати капецитабін.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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 протягом лікування.

Вагітність

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

Годування груддю

Невідомо, чи проникає капецитабін у грудне молоко людини. У грудному молоці лактуючих мишей були виявлені значні кількості капецитабіну та його метаболітів. Тому при лікуванні препаратом Капецитабін Амакса не рекомендується годувати груддю немовлят.

Фертильність

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

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

Препарат має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Капецитабін може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

Спосіб застосування та дози.

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

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Стандартну та знижену дозу розраховують на площу поверхні тіла.

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

Моноterapia

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози: рекомендована початкова доза при застосуванні капецитабіну як ад'ювантної терапії раку ободової кишки, метастатичного колоректального раку, місцево розповсюдженого або метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м² поверхні тіла, яку приймають двічі на день (зранку і ввечері, добова доза становить 2500 мг/м² поверхні тіла), щодня протягом 14 днів, після чого роблять 7-денну перерву. Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії для пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Комбінована терапія

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

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак шлунка: у режимі комбінованого лікування початкову дозу капецитабіну необхідно зменшити до 800–1000 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою чи до 625 мг/м² 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м² в 1-й день) рекомендована початкова доза становить 800 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення бевацизумабу у схему комбінованого застосування не впливає на початкову дозу капецитабіну.

Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін 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 з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Дозу капецитабіну розраховують на площу поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведені розрахунки стандартної та зниженої дози (див. «Корекція дози у процесі лікування» нижче) для початкової дози препарату Капецитабін Амакса 1250 мг/м² чи 1000 мг/м².

Таблиця 1

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Капецитабін Амакса 1250 мг/м² залежно від площі поверхні тіла

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
Площа поверхні тіла, м ²	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27–1,38	1650	1	3	1300	800
1,39–1,52	1800	2	3	1450	950
1,53–1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67–1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79–1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93–2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07–2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Таблиця 2

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Капецитабін Амакса 1000 мг/м² залежно від площі поверхні тіла

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

Корекція дози у процесі лікування

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

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоймовірно стануть серйозними чи будуть загрожувати життю, наприклад алопеція, зміна смакових відчуттів, зміни нігтів, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі.

Пацієнтів, які отримують лікування капецитабіном, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій. Якщо через

токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози не потрібно застосовувати додатково.

Гематологічна токсичність

Хворим із вихідним рівнем нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не можна призначати терапію капецитабіном. Терапію слід призупинити, якщо під час незапланованого лабораторного дослідження виявлено зниження рівня нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцитів $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Нижче наводяться рекомендації для зміни дози у випадку токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності, що часто зустрічаються у клініці. Критерії розроблені Національним інститутом раку Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3

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

Ступінь токсичності за даними NCIC*	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	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 хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–I	50 %
– з другою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	Не застосовується

*Відповідно до загальних критеріїв токсичності (версія 1) групи спеціалістів з клінічних досліджень Національного інституту раку Канади (NCIC CTG) або загальних критеріїв оцінки ступеня тяжкості побічних реакцій (CTCAE) програми оцінки терапії раку Національного інституту раку США, версія 4,0. Інформацію щодо долонно-підшовного синдрому і гіпербілірубінемії див. у розділі «Особливості застосування».

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

Зміну дози у разі виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом 3-тижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами необхідно проводити відповідно до таблиці 3 для капецитабіну та відповідно до інструкцій для медичного застосування інших лікарських засобів.

На початку курсу лікування при необхідності відстрочення терапії капецитабіном чи іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів, доки не буде можливості призначити всі компоненти схеми.

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

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

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

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

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

Корекція дози в особливих випадках

Хворі з порушеннями функції печінки

Даних з безпеки та ефективності для пацієнтів з порушенням 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 з порушенням 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 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/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 стану пацієнта та негайне переривання лікування при виникненні побічних явищ II, III або IV ступенів, а також подальша корекція дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну менше 30 мл/хв лікування капецитабіном необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

Хворі похилого віку

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

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

- *Капецитабін у комбінації з доцетакселом:* у хворих віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності. Пацієнтам віком понад 60 років при комбінованому лікуванні рекомендується зменшити початкову дозу капецитабіну до 75 % (950 мг/м² двічі на добу). При відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів віком понад 60 років зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м² двічі на добу.
- *Капецитабін у комбінації з іринотеканом:* для хворих віком понад 60 років рекомендується

зменшити початкову дозу капецитабіну до 800 мг/м² двічі на добу.

Діти.

Безпека та ефективність 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 базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування капецитабіном в режимі монотерапії чи в комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіну при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним.

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 чи віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, спостерігалися у дослідженнях монотерапії капецитабіном та в дослідженнях застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями для застосування.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$) та частота невідома (частота не може бути оцінена з доступних даних). У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості.

Монотерапія

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

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

Доброякісні, злаякісні 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 (МНС)/подовження протромбінового часу.

З боку імунної системи: нечасті – реакції підвищеної чутливості.

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

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

Неврологічні розлади: часті – головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку; нечасті – афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади балансу, розлади чутливості, периферична нейропатія.

З боку органів зору: часті – сльозоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору; нечасті – зниження гостроти зору, диплопія.

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

Кардіальні порушення: нечасті – нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття.

Судинні розлади: часті – тромбофлебіт; нечасті – тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, приливи, 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, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях.

З боку гепатобіліарної системи: часті – гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів; нечасті – жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – долонно-підшовний синдром; часті – висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів; нечасті – утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, зворотний променевиий синдром.

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

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

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

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

Комбінована терапія

Нижче наведені побічні реакції, зареєстровані при застосуванні капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях на основі даних з безпеки щодо більш ніж 3000 пацієнтів, додатково до вже зареєстрованих при монотерапії і які спостерігалися з вищою частотою у будь-якому з основних клінічних досліджень. Нечасті побічні реакції, про які було проінформовано при комбінованій терапії капецитабіном, відповідають побічним реакціям, про які було проінформовано при монотерапії капецитабіном з комбінованим агентом (літературні дані або коротка характеристика лікарського засобу).

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при комбінованій терапії (наприклад, периферична чутлива невропатія при застосуванні доцетакселу чи оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних явищ при застосуванні капецитабіну.

Інфекції та інвазії: часті – оперізуючий 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.

Неврологічні розлади: 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 – слезоточивість; часті – порушення зору, сухість в очах, біль в очах, порушення зору, розпливчатий зір.

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.

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

Пошкодження (травми, рани), отруєння: часті – пошкодження від удару.

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

Досвід постмаркетингового застосування

У період постмаркетингового застосування препарату було зафіксовано такі серйозні побічні реакції:

З боку органів зору: рідко – стеноз слізної протоки, розлади рогівки, кератит, точковий кератит.

Кардіальні порушення: рідко – фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT, піруетна шлуночкова тахікардія, брадикардія, вазоспазм.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – печінкова недостатність та холестатичний гепатит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: рідко – шкірний червоний вовчак; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення.

Окремі побічні реакції

Долонно-підшовний синдром

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

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 % 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 капецитабіном спостерігали у майже 50 % хворих. За результатами 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: кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистולי, раптова смерть.

Енцефалопатія

Окрім указаних побічних реакцій, монотерапія капецитабіном, за даними досліджень, асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

Побічні реакції в особливих групах пацієнтів

Хворі похилого віку

У пацієнтів віком понад 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій III та IV ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком менше 60 років. У більшій кількості пацієнтів віком понад 60 років, які отримували комбіноване лікування Капецитабіном Амакса та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком менше 60 років.

У дослідженнях усіх комбінацій з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігали статистично достовірно збільшення ризику розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать

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

Термін придатності.

30 місяців.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Амакса ЛТД / Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

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

Дата останнього перегляду.

17.12.2019