

Склад

діюча речовина: капецитабін;

1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат;

оболонка:

для 150 мг – Opadry Pink 03A84408 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк);

для 500 мг – Opadry Pink 03A84598 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 150 мг світло-персикового кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою з гравіруванням «Н» з одного боку і «6» - з іншого;

таблетки по 500 мг коричнювато-рожевого кольору, капсулоподібної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою з гравіруванням «Н» з одного боку і «3» - з іншого.

Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти.

Код АТХ L01B C06.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Капецитабін – похідне фторпіримідину карбамату, пероральний цитостатик, який активується у тканині пухлини і чинить на неї селективну цитотоксичну дію. Сам капецитабін не чинить цитотоксичної дії, однак перетворюється у цитотоксичну сполуку – фторурацил (5-ФУ). Утворення 5-ФУ відбувається у тканині пухлини під дією пухлинного ангіогенного фактора тимідинфосфорилази, що, таким чином, зводить до мінімуму системний вплив 5-ФУ на здорові тканини організму.

Послідовна ферментна біотрансформація капецитабіну у 5-ФУ утворює у клітинах пухлини його вищі концентрації, ніж у навколишніх здорових тканинах. Після перорального прийому капецитабіну хворим на рак товстої кишки концентрація 5-ФУ у тканині пухлини вища, ніж у здорових тканинах, у 3,2 раза. Відношення концентрацій 5-ФУ у тканині пухлини і плазмі – 21,4, відношення його концентрації у здорових тканинах і в плазмі – 8,9. Активність тимідинфосфорилази в первинній колоректальній пухлині в 4 рази вища, ніж у навколишніх здорових тканинах.

У пухлинних клітинах у хворих на рак молочної залози, шлунка, товстої кишки, шийки матки і яєчників міститься більше тимідинфосфорилази, що здатна перетворювати 5'-ДФУР (5'-дезоксид-5-фторуридин) у 5-ФУ, ніж у відповідних здорових тканинах.

Як здорові, так і пухлинні клітини метаболізують 5-ФУ у 5-фтор-2-дезоксіуридину монофосфат (ФДУМФ) і 5-фторуридину трифосфат (ФУТФ). Ці метаболіти ушкоджують клітини шляхом двох різних механізмів. По-перше, ФДУМФ і фолатний кофактор N⁵,N¹⁰-метилентетрагідрофолат зв'язуються з тимідилатсинтазою (ТС) з утворенням ковалентно зв'язаного третинного комплексу. Цей зв'язок пригнічує утворення тимідилату з урацилу. Тимідилат є необхідним попередником тимідину трифосфату, який, у свою чергу, дуже важливий для синтезу ДНК, тому що недостатність цієї речовини може призвести до пригнічення клітинного поділу. По-друге, в процесі синтезу РНК транскрипційні ферменти ядра можуть помилково включити в неї ФУТФ замість уридину трифосфату (УТФ). Ця метаболічна помилка порушує процесинг РНК і синтез білка.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація в метаболіти 5'-дезоксидифурцидин (5'-ДФЦТ) і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату у дозі 1250 мг/м² після прийому їжі на 14-й день максимальні концентрації C_{max} капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили відповідно 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації T_{max} дорівнює 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 год, а AUC – 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3 мкг х год/мл відповідно.

Зв'язок з білками

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. Концентрації 5-ФУ і його активних фосфорильованих анаболітів у пухлині значно перевищують рівні в здорових тканинах, за рахунок чого забезпечується відносна селективність цитотоксичного ефекту. AUC для 5-ФУ у 6-22 рази менша, ніж після внутрішньовенного струминного введення 5-ФУ у дозі 600 мг/м². Метаболіти капецитабіну стають цитотоксичними тільки після перетворення у 5-ФУ і анаболіти 5-ФУ.

Потім 5-ФУ катаболізується з утворенням неактивних метаболітів – дигідро-5-фторурацилу (ФУН2), 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК) і α-фтор-(3-аланіну (ФБАЛ); цей процес проходить під впливом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), активність якої обмежує швидкість реакції.

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. Фармакокінетика капецитабіну вивчалася для діапазону доз 502-3514 мг/м²/день. Фармакокінетичні параметри капецитабіну, 5'-ДФЦТ і 5'-ДФУР на 1-й і 14-й день однакові. AUC 5-ФУ збільшується до 14-го дня на 30-35 % і більше не підвищується (22-й день). У діапазоні терапевтичних доз фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів, за винятком 5-ФУ, мають дозозалежний характер.

Після перорального прийому 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 ході досліджень фармакокінетики не було виявлено впливу Капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та паклітакселу (C_{max} та AUC) та впливу доцетакселу та паклітакселу на фармакокінетику Капецитабіну та 5'-ДФУР (найбільш важливого метаболіту капецитабіну).

Фармакокінетика в особливих клінічних групах.

Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта, концентрація загального білірубіну, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ у хворих на рак товстої кишки не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5Г-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

Хворі з метастатичним ураженням печінки. У хворих із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, обумовленим метастазами, клінічно значущих змін фармакокінетики капецитабіну не спостерігається. 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 фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежать 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; 5'-ДФУР – безпосередній попередник 5-ФУ.

Літній вік. Вік не впливає на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшується у хворих віком від 65 років (збільшення віку на 20 % супроводжувалося збільшенням AUC ФБАЛ на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

Показання

Рак молочної залози:

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

Рак ободової кишки, колоректальний рак:

- рак ободової кишки, в ад'ювантній терапії.
- препарат першого ряду для лікування колоректального раку з метастазами.

Рак стравоходу та шлунка:

- препарат першого ряду для лікування розповсюдженого раку стравоходу та шлунка.

Протипоказання

Тяжкі, у тому числі неочікувані, реакції на лікування фторпіримідином. Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, або до фторурацилу. Відомий дефіцит дигідропіримідиндегідрогепази. Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Одночасний прийом соривудину або його структурних аналогів типу бривудину.

Особливі заходи безпеки

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності. Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Антикоагулянти кумаринового ряду. Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і виникнення кровотеч через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, і в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування препаратом. Під час клінічного дослідження після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування препаратом призводило до збільшення AUC варфарину на 57 % і МНО на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4.

Хворим, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНО чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

Субстрати цитохрому P450 2C9. Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та інших препаратів, що метаболізуються ізоферментом 2C9 системи цитохрому P450, не проводились. Необхідно з обережністю призначати капецитабін із цими препаратами.

Фенітоїн. При одночасному застосуванні Капецитабіну та фенітоїну повідомлялося про окремі випадки підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові, що супроводжувалися виникненням симптомів інтоксикації фенітоїном. У хворих, які приймають капецитабін одночасно з фенітоїном, рекомендується регулярно контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі. Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та фенітоїну не проводились, однак допускається, що в його основі лежить пригнічення ізоферменту CYP2C9 під впливом капецитабіну.

Лейковорин (фолінова кислота). Лейковорин суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак лейковорин впливає на фармакодинаміку препарату, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну, тому максимальна переносима доза Капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, а при комбінованому застосуванні з лейковорином (30 мг перорально двічі на день) – лише 2000 мг/м² на добу.

Соривудин і його аналоги. Описано клінічно значущу взаємодію між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогепази соривудином. Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому Капецитабін не можна одночасно застосовувати

із соривудином або його структурними аналогами, такими як бривудин (див. розділ «Протипоказання»). Період між початком лікування препаратом та закінченням лікування соривудином або його структурними аналогами повинен становити щонайменше 4 тижні.

Антациди. Вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику препарату вивчався у пацієнтів з пухлинами. Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид (Маалокс), незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР) в плазмі; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБА) капецитабіну вони не впливають.

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

Інтерферон альфа. Максимальна переносима доза препарату 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 препарату в режимі монотерапії.

Променева терапія. Максимальна переносима доза препарату 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 чи без бевацизумабу 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 і його метаболітів.

Взаємодія лікарський засіб – їжа. У ході клінічних досліджень пацієнти були проінструктовані про прийом Капецитабіну протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні препарату з їжею, рекомендується приймати Капецитабін з їжею. Прийом препарату з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування капецитабіну.

Особливості застосування

Терапію капецитабіном проводять під пильним контролем лікаря. Не можна проводити лікування препаратом в комбінації з іншим лікарським засобом, якщо такий протипоказаний.

Токсична дія, що залежить від дози: діарея, біль у животі, нудота, стоматит, долонно-підшовний синдром (синоніми – долонно-підшовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією). Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея. Капецитабін може спричинити діарею, іноді тяжку. Хворих з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. За показанням якомога раніше рекомендується призначати 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»).

Дегідратація. Необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинути у хворих з анорексією, астеноїєю, нудотою, блюванням чи діареєю. При появі дегідратації II ступеня (або вище) лікування препаратом необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації. Корекція дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводиться за необхідності.

Долонно-підшовний синдром (синоніми – долонно-підшовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією). Проявом шкірної токсичності є розвиток долонно-підшовного синдрому I-III ступенів токсичності. Час до появи синдрому при монотерапії становить від 11 до 360 днів, у середньому – 79 днів.

Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням або почервонінням долонь і/або підшов, дискомфортом.

Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підшов, викликаний цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого. Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь та/або підшов та/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам пересуватися.

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Хворим, які одночасно отримують Капецитабін і цисплатину, застосування вітаміну B₆ (піридоксин) з метою симптоматичного чи вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому не рекомендується, оскільки це може призвести до зниження ефективності цисплатину.

Кардіотоксичність. Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ. Ці побічні ефекти частіше характерні для хворих на ішемічну хворобу серця. При застосуванні препарату повідомлялось про випадки серцевих аритмій, 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 препаратом повідомлялося про гіпо- чи гіперкальціємію.

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 стану.

Антикоагулянти – похідні кумарину. У ході дослідження взаємодії 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. Хворим, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

Порушення функції печінки. У зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності для хворих з порушенням функції печінки необхідно ретельно моніторувати застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід припинити. Лікування капецитабіном можна відновити при зниженні рівня білірубіну 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 середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) підвищена порівняно із загальною групою пацієнтів.

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

Застосування пацієнтам літнього віку.

У хворих з метастазуючим колоректальним раком віком 60-79 років, які отримували препарат у режимі монотерапії, частота виникнення шлунково-кишкової токсичності була подібною такій у групі пацієнтів у цілому. У хворих віком понад 80 років явища шлунково-кишкової токсичності (діарея, нудота та блювання) III та IV ступенів розвивалися частіше, ніж у молодих. При застосуванні препарату в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими більш молодшого віку. При лікуванні препаратом у комбінації з доцетакселом у хворих старше 60 років відзначалося

збільшення частоти небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, серйозних побічних явищ, пов'язаних з лікуванням, та ранньої відміни лікування у зв'язку з побічними явищами порівняно з такими у хворих віком до 60 років.

Хворі літнього віку з порушеннями функції нирок

Хворих з порушенням функції нирок, яким призначено Капецитабін, необхідно ретельно спостерігати. Частота побічних явищ III та IV ступеня тяжкості, пов'язаних із застосуванням 5-ФУ, була вищою у хворих з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв).

Хворі літнього віку з порушеннями функції печінки

Хворих з порушенням функції печінки, яким призначено Капецитабін, необхідно ретельно спостерігати. Влив порушення функції печінки, не зумовленого метастазами в печінку чи тяжким порушенням функції нирок, на розподіл препарату невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Капецитабін слід вважати потенційним тератогеном для людини. Застосування препарату вагітним не вивчалось, однак, базуючись на фармакологічних та токсикологічних властивостях препарату, можна припустити, що застосування Капецитабіну може бути шкідливим для плода при застосуванні вагітним. У ході досліджень репродуктивної токсичності у тварин капецитабін спричиняв ембріолетальність та тератогенність, які є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. У період вагітності застосовувати препарат не слід. Якщо препарат призначають у період вагітності чи вагітність настає у пацієнтки, яка вже приймає цей препарат, її слід попередити про можливу небезпеку для плода. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати уникати вагітності під час лікування препаратом.

Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко. У грудному молоці лактуючих тварин були виявлені значні кількості метаболітів капецитабіну. Тому при лікуванні Капецитабіном не рекомендується немовлят годувати груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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

Стандартне дозування

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 добова доза Капецитабіну становить 2 500 мг/м² поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймають щодня протягом 2 тижнів, після чого роблять тижневу перерву. Сумарну добову дозу препарату розподіляють на два прийоми (по 1250 мг/м² поверхні тіла зранку і ввечері).

Комбінована терапія.

Рак молочної залози: по 1250 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою у комбінації з доцетакселом (75 мг/м² 1 раз у 3 тижні). Премедикація проводиться перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу.

Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка та стравоходу: у режимі комбінованого лікування початкову дозу препарату 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. Включення біологічного препарату у схему комбінованого застосування не вплинуло на початкову дозу препарату. Загальна рекомендована тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують препарат у комбінації з цисплатином чи оксаліплатином перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину та оксаліплатину.

Дозу препарату розраховують за площею поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведено розрахунки стандартної та зниженої доз (див. «Корекція дози у процесі лікування») для початкової дози препарату 1250 мг/м² чи 1000 мг/м².

Таблиця 1

Доза 1250 мг/м² (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м ²	Повна доза 1250 мг/м ²	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 625 мг/м ²
	Доза на прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на прийом, мг	Доза на 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

Доза 1000 мг/м² (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м ²	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 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на прийом, мг	Доза на прийом, мг
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	2	1000	600
1,39-1,52	1450	3	3	1100	750
1,53-1,66	1600	4	4	1200	800
1,67-1,78	1750	5	5	1300	800
1,79-1,92	1800	2	2	1400	900
1,93-2,06	2000	-	-	1500	1000
2,07-2,18	2150	1	1	1600	1050
≥2,19	2300	2	2	1750	1100

Корекція дози у процесі лікування

Загальні рекомендації

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

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно стануть серйозними чи будуть загрожувати життю, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу препарату.

При токсичності I ступеня корегувати дозу не потрібно. При токсичності II або III ступеня прийом Капецитабіну слід припинити до зникнення токсичності або зменшення симптоматики до I ступеня. Прийом Капецитабіну можна відновити у повній дозі чи з корекцією відповідно до нижченаведених рекомендацій (таблиця 3). При розвитку ознак токсичності IV ступеня лікування слід припинити до зменшення симптоматики (до I ступеня), після чого застосування препарату відновлюють у дозі, що становить 50 % від початкової. Пацієнтів, які отримують лікування Капецитабіну, 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, а просто продовжувати заплановані цикли терапії.

Гематологічна токсичність

Хворим із вихідним рівнем нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або з тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ не можна призначати терапію капецитабіном. Терапію слід призупинити при виникненні гематологічної токсичності III та IV ступеня тяжкості.

У таблиці 3 наводяться рекомендації щодо зміни дози у разі розвитку токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності, що часто зустрічаються у клінічній практиці. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3

Ступінь токсичності за даними НОІК *	Зміни дози протягом курсу терапії	Корегування дози для наступного циклу (% початкової дози)
Ступінь I	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
Ступінь II		
з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	100 %
з другою появою ознак токсичності		75 %
з третьою появою ознак токсичності		50 %
з четвертою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь III		
з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	75 %
з другою появою ознак токсичності		50 %
з третьою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь IV		
з першою появою ознак токсичності	відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	50 %
з другою появою ознак токсичності	відмінити препарат	

Загальна комбінована терапія

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при застосуванні 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.

На початку курсу лікування при необхідності відстрочення терапії Капецитабіном чи іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів до періоду можливості призначення всіх компонентів схеми.

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

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

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

Корекція дози в особливих випадках

Хворі з порушеннями функції печінки, зумовленим метастазами

Для хворих із метастазами в печінці та легким або помірним порушенням функції печінки змінювати початкову дозу не потрібно. Однак таких пацієнтів потрібно ретельно спостерігати. У пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки препарат не вивчався.

Хворі з порушеннями функції нирок

Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % від стандартної (1250 мг/м²). Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 51-80 мл/хв) корекція дози не потрібна.

При виникненні побічних явищ II, III чи IV ступеня рекомендований ретельний моніторинг та негайна відміна лікування або зміна 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. Рекомендації щодо розрахунку дози наведені в таблицях 1 та 2.

Хворі літнього віку

Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих віком понад 80 років явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодих пацієнтів.

Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих літнього віку. При застосуванні Капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з такою у хворих молодшого віку.

При лікуванні Капецитабіном у комбінації з доцетакселом у хворих віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні Капецитабіном та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу Капецитабіном до 75 % (950 мг/м² двічі на добу). Розрахунки наведені у таблиці 2.

При лікуванні Капецитабіном у комбінації з іринотеканом хворим віком до 65 років рекомендується зменшити початкову дозу Капецитабіну до 800 мг/м² двічі на добу.

Діти.

Безпека і ефективність препарату для дітей не вивчалися.

Передозування

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

Побічні реакції

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

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

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням препарату, були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії препарату (в режимі ад'ювантної терапії раку ободової кишки, лікування метастазуючого колоректального раку та метастазуючого раку молочної залози) та в клінічних дослідженнях застосування препарату у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних комбінацій.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 5/100$ до $<1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $<1/100$).

Монотерапія Капецитабіном

Профіль безпеки монотерапії препаратом порівнянний у хворих, які отримували ад'ювантну терапію раку ободової кишки та у хворих, які отримували лікування метастазуючого колоректального раку та метастазуючого раку молочної залози.

Критерії токсичності наведені відповідно до Національного онкологічного інституту Канади (NCIC CTC, версія 1).

Інфекції та інвазії: побічні реакції, пов'язані з пригніченням кісткового мозку, порушенням функції імунної системи і/або розривами слизових оболонок, таких як місцеві та загальні системні інфекції (в тому числі бактеріальної, вірусної та грибової етіології).

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, грибова 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 (МНО)/подовження протромбінового часу.

З боку імунної системи: нечасті – реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часті – анорексія (3/4 ступеня: 1 %), часті – дегідратація (3/4 ступеня: 3 %), зниження апетиту (3-4 ступеня: <1 %), зменшення маси тіла; нечасті – цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, знижене харчування, гіпертригліцеридемія.

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

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

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

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

Кардіальні порушення: нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття. Також реєструвалися набряки нижніх кінцівок, біль у грудній клітці, кардіоміопатія, серцева недостатність, раптова смерть, передсердні аритмії, включаючи фібриляцію передсердь, шлуночкові екстрасистолі.

Судинні розлади: часті – тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, периферичне відчуття холоду, тромбофлебіт.

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

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

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

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 виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, симетрична невіформна акроеритема, набряк обличчя, пурпура.

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 сечовидільної системи: нечасті – гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну.

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

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

Пошкодження (травми, рани), отруєння: нечасті – пухирі, передозування.

У даному контексті під "часті побічні реакції" у підрозділі "Монотерапія Капецитабіном" вказані тяжкі побічні реакції та/або побічні реакції, що загрожують життю (III-IV ступеня), або медично значущі побічні реакції.

Нижчезазначені побічні реакції є відомими токсичними явищами терапії фторпіримідинам, про них повідомлено як про щонайменше віддалено пов'язані із застосуванням препарату у менш ніж 5 % хворих.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, здуття живота, побічні реакції, пов'язані із запаленням/укриванням виразками слизових мембран (езофагіт, гастрит, дуоденіт, коліт, шлунково-кишкові кровотечі).

Кардіальні порушення: набряки нижніх кінцівок, біль у грудній клітці, в тому числі стенокардія, кардіоміопатія, ішемія міокарда/інфаркт міокарда, серцева недостатність, тахікардія, передсерді аритмії, включаючи фібриляцію передсердь, шлуночкові екстрасистולי, раптова смерть.

Неврологічні розлади: порушення смаку, безсоння, запаморочення, енцефалопатія, мозочкова симптоматика: атаксія, дизартрія, порушення балансу, порушення координації.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, пригнічення кісткового мозку/панцитопенія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: свербіж, вогнищеве лущення, гіперпігментація шкіри, порушення структури і знебарвлення нігтів, реакції фотосенсибілізації, синдром, подібний до променевого дерматиту.

Загальні розлади: астенія, біль у кінцівках, загальмованість, біль у грудній клітці (некардіальний).

З боку органів зору: подразнення слизової оболонки очей.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, кашель.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: біль у спині, артралгії, міалгії.

Психічні розлади: депресія.

Під час дослідження та постмаркетингового застосування повідомлялося про печінкову недостатність та холестатичний гепатит. Причинний зв'язок із застосуванням препарату не встановлений.

Комбінована терапія

Нижче наведено побічні реакції, зареєстровані при застосуванні препарату у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування додатково до вже зареєстрованих при монотерапії та/або які спостерігалися з вищою частотою. Профіль безпеки був подібним при всіх показаннях для застосування та схемах комбінованого лікування.

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при хіміотерапії (такі як периферична чутлива невропатія при застосуванні доцетакселу чи оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних явищ при застосуванні препарату.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія*, лейкопенія*, фебрильна 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, зниження маси тіла, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія.

Психічні розлади: часті – безсоння, неспокій.

Неврологічні розлади: дуже часті – порушення смаку, парестезії та дизестезії, периферична нейропатія, периферична чутлива нейропатія, спотворення смаку, головний біль, нейропатія; часті – нейротоксичність, тремор, невралгія, реакції підвищеної чутливості, гіпестезія.

З боку органів зору: дуже часті – слъозоточивість; часті – порушення зору, сухість в очах, біль в очах, порушення зору, розпливчатий зір.

З боку органів слуху: нечасті – дзвін у вухах, неповна глухота.

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

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, носова кровотеча, ринорея, задишка.

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 структури і знебарвлення 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, біль у спині, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах.

З боку 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*.

Пошкодження (травми, рани), отруєння: часті – забій.

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

Реакції підвищеної чутливості (2 %) та кардіальна ішемія/інфаркт міокарда (3 %) спостерігалися часто при застосуванні Капекитабіну в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами менш ніж у 5 % хворих.

Зміна лабораторних показників: (незалежно від зв'язку з прийомом капекитабіну): підвищення активності АЛТ/АСТ, підвищення активності лужної фосфатази, гіпокальціємія, гіперкальціємія, гранулоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитопенія, нейтропенія, нейтропенія/гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, гіпокаліємія, гіперкреатиніємія, гіпонатріємія, гіпербілірубінємія, гіперглікемія.

Досвід постмаркетингового застосування

Дуже рідко – стеноз слізної протоки.

Дуже рідко під час дослідження та постмаркетингового застосування повідомлялося про печінкову недостатність та холестатичний гепатит. Причинний зв'язок із лікуванням препаратом не встановлений.

Окремі побічні реакції

Долонно-підшовний синдром

При застосуванні Капекитабіну у дозі 1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 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 капекитабіном/доцетакселом. При застосуванні капекитабіну 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. З підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну ($0,1 \text{ кг}$), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея

Виникнення діареї під час лікування препаратом спостерігалось у 50 % хворих. За результатами мета-аналізу 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї 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: збільшення кумулятивної дози капецитабіну ($0,1 \text{ кг}$) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність

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

Енцефалопатія

Окрім указаних побічних реакцій, монотерапія Капецитабіном асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

Побічні реакції в особливих групах пацієнтів

Хворі літнього віку: у пацієнтів віком ≥ 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 таким у пацієнтів віком <60 років. У більшій кількості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування Капецитабіном та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування внаслідок побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком <60 років.

У ході досліджень було відзначено, що з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігалось статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать

Жіноча стать статистично достовірно асоціюється 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 такими хворими з нормальною функцією нирок (36 % – у хворих без порушення функції нирок, 41 % – у хворих з нирковою недостатністю легкого ступеня та 54 % – у хворих з помірною нирковою недостатністю). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно та частіше 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

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 6, або по 12 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ГЕТЕРО ЛАБЗ ЛІМІТЕД

(HETERO LABS LIMITED)

Місцезнаходження

Юніт-VI, APIIC Формулейшен СЕЗ, С. № 410 і 411, Полепаллі Віледж, Джадчерла (Мандал), Махабубнагар (Дістрікт) Пін-509301, Андхра Прадеш, Індія

Unit- VI, APIIC Formulation SEZ, S. № 410 & 411, Polepally Village, Jadcherla (Mandal), Mahaboobnagar (District) Pin-509301, Andhra Pradesh, India.