

UA/19788/01/01
UA/19788/01/02
big 08.12.2022

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane.
Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane.
Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny

Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kapecytabiny

Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg bezwodnej laktozy

Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg bezwodnej laktozy

Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg bezwodnej laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane są jasnobrzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 11,4 mm x 5,3 mm, z oznaczeniem „150” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane są białe lub prawie białe, podłużne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 14,6 mm x 6,7 mm, z oznaczeniem „300” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.


Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane są brzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 15,9 mm x 8,4 mm, z oznaczeniem „500” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Capecitabine Accord jest wskazany w leczeniu:

- uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukeasa) (patrz punkt 5.1).

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

- chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).
- pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).
- w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Capecitabine Accord powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Capecitabine Accord w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² pc. oraz 1000 mg/m² pc. zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1)

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800–1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc. w 1. dniu.

Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji.

Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

Rak piersi

W przypadku kojarzenia z docetaksem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetaksem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Obliczenia dawki produktu Capecitabine Accord

Tabela 1: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m² pc.

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1250 mg/m ²	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)			Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m ²
		150 mg	300 mg	500 mg		
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Tabela 2: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1000 mg/m² pc.

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka 1000 mg/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m ²	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)			Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m ²
		150 mg	300 mg	500 mg		
≤1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

*Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia**Zalecenia ogólne*

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności.

Capecitabine Accord, 150 mg i 500 mg, tabletki powlekane

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej).

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
• <i>Stopień 2</i>		
- 1. wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	100%
- 2. wystąpienie objawu		75%
- 3. wystąpienie objawu		50%
- 4. wystąpienie objawu		nie dotyczy
• <i>Stopień 3</i>		
- 1. wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	75%
- 2. wystąpienie objawu		50%
- 3. wystąpienie objawu		nie dotyczy
• <i>Stopień 4</i>		
- 1. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe <i>lub</i> jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	50%
- 2. wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy

Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane

Tabela 4: Schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej).

		Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)		
	Pełna dawka	Liczba tabletek 150 mg, 300 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)	Dawka zmniejszona (75%)	Dawka zmniejszona (50%)
	1250 mg/m ²		950 mg/m ²	625 mg/m ²

Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

* Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 4.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

Hematologia

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą trombocytów $<100 \times 10^9/l$ nie powinni być leczeni kapecytabiną. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1,0 \times 10^9/l$ lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $75 \times 10^9/l$ leczenie kapecytabiną powinno zostać przerwane.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego stosowanego w kombinacji.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania kapecytabiny lub produktów leczniczych stosowanych w kombinacji, należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia.

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie kapecytabiną powinno być kontynuowane, a dawka produktu leczniczego stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowną dokumentacją leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić produkt(-y) lecznicze(-y) stosowany(-e) w kombinacji, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu(-ów) leczniczego(-ych) stosowanego(-ych) w kombinacji.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych

Zaburzenia czynności wątroby:

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek:

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Capecitabine Accord. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w wieku podeszłym” poniżej).

Pacjenci w wieku podeszłym

W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, niż u pacjentów młodszych.

Gdy kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Stosowanie kapecytabiny u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi.

Sposób podawania

Produkt Capecitabine Accord, tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku.

Tabletek produktu Capecitabine Accord nie należy rozkruszać ani przecinać.

4.3 Przeciwwskazania

- Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub fluorouracyl,
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4),
- Okres ciąży i laktacji,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężka niewydolność wątroby,

- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną (patrz punkty 4.4 i 4.5 interakcje z innymi lekami),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, ból brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

Biegunka

Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie

Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. Odwodnienie może spowodować wystąpienie ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniej współistniejącym zaburzeniem czynności nerek lub w przypadku, gdy kapecytabina stosowana jest łącznie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwowy

Zespół dłoniowo-podeszwowy określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta. Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. Utrzymujący się lub ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy (stopnia 2. lub wyższego) może w końcu doprowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców), co może wpłynąć na identyfikację pacjenta. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następne dawki kapecytabiny powinny być obniżone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatiną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją pewne dowody, że dekspantenol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszwowego u pacjentów leczonych produktem Capecitabine Accord.

Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT).

Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia

Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią (patrz punkt 4.8).

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii (patrz punkt 4.8).

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną.

Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny

W badaniu klinicznym interakcji z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Brywudyna

Brywudyny nie wolno podawać jednocześnie z kapecytabiną. Po wystąpieniu tej interakcji lekowej zgłaszano przypadki śmiertelne. Konieczne jest zachowanie przynajmniej 4-tygodniowego odstępu między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem terapii kapecytabiną. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki kapecytabiny (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie przypadkowego podania brywudyny pacjentom leczonym kapecytabiną należy podjąć skuteczne działania zmniejszające toksyczność kapecytabiny. Zaleca się natychmiastowe przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy rozpocząć wszelkie działania zapobiegające wystąpieniu zakażeń ogólnoustrojowych i odwodnienia.

Zaburzenia czynności wątroby

Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasilonej niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się ≤ 3 x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się $\leq 2,5$ x GGN.

Zaburzenia czynności nerek

КОПІЯ ВІРНА



Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2 i punkt 4.3).

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)

Aktywność DPD jest czynnikiem ograniczającym rozkładanie 5-fluorouracylu (patrz punkt 5.2). W związku z tym, pacjenci z niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności zależnej od fluoropirymidyn, w tym na przykład zapalenia jamy ustnej, biegunki, zapalenia błony śluzowej, neutropenii i neurotoksyczności.

Toksyczność związana z niedoborem DPD występuje zazwyczaj podczas pierwszego cyklu leczenia lub po zwiększeniu dawki.

Całkowity niedobór DPD

Całkowity niedobór DPD występuje rzadko (od 0,01% do 0,5% u osób rasy białej). Pacjenci z całkowitym niedoborem DPD są narażeni na duże ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności i nie wolno u nich stosować produktu leczniczego Capecitabine Accord (patrz punkt 4.3).

Częściowy niedobór DPD

Ocenia się, iż częściowy niedobór DPD występuje u od 3% do 9% populacji rasy białej. Pacjenci z częściowym niedoborem DPD są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej i potencjalnie zagrażającej życiu toksyczności. W celu ograniczenia tej toksyczności należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej. Należy rozważyć uwzględnienie niedoboru DPD jako parametru, który, wraz z innymi rutynowymi działaniami wskazuje na konieczność zmniejszenia dawki. Zmniejszenie dawki początkowej może mieć wpływ na skuteczność leczenia. Jeśli nie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności, można zwiększać kolejne dawki, uważnie monitorując stan pacjenta.

Badanie diagnostyczne w kierunku niedoboru DPD

Pomimo braku pewności co do optymalnych metod testowania, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Capecitabine Accord zaleca się przeprowadzenie badania fenotypu i (lub) genotypu pacjenta. Należy wziąć pod uwagę dostępne wytyczne kliniczne.

Charakterystyka genotypowa niedoboru DPD

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z niedoborem DPD, za pomocą testu można zidentyfikować rzadko występującą mutację genu DPYD.

Całkowity niedobór lub zmniejszenie aktywności enzymatycznej DPD mogą powodować cztery warianty: DPYD c.1905+1G>A [określany także jako DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3. Inne, rzadziej występujące warianty, mogą być także związane z występowaniem zwiększonego ryzyka ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności.

Wiadomo, że niektóre homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje w locus genu DPYD (np. połączenie czterech wariantów z co najmniej jednym allelem c.1905+1G>A lub c.1679T>G) powodują całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD.

U niektórych pacjentów z heterozygotycznymi wariantami genu DPYD (w tym warianty c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) podczas leczenia fluoropirymidynami występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Częstość występowania heterozygotycznego genotypu c.1905+1G>A w genie DPYD u rasy białej wynosi około 1%, 1,1% dla wariantów c.2846A>T, 2,6-6,3% dla c.1236G>A/HapB3 i od 0,07 do 0,1% dla c.1679T>G.

Dane dotyczące częstości występowania czterech wariantów DPYD w innych populacjach niż rasa biała są ograniczone. Obecnie uważa się, że cztery warianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T oraz c.1236G>A/HapB3) są praktycznie nieobecne w populacji afrykańskiej (amerykańskiej) lub azjatyckiej.

Charakterystyka fenotypowa niedoboru DPD

W celu określenia charakterystyki fenotypowej niedoboru DPD, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia endogennego substratu DPD, uracylu w osoczu krwi.

Zwiększone stężenie uracylu, stwierdzone przed rozpoczęciem leczenia, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Pomimo braku pewności co do progów stężenia uracylu określających całkowity lub częściowy niedobór DPD, należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 16 ng/ml oraz < 150 ng/ml wskazują na częściowy niedobór DPD oraz związane z nim zwiększenie ryzyka wystąpienia toksyczności fluoropirymidyn. Należy uznać, że stężenia uracylu we krwi ≥ 150 ng/ml wskazują na całkowity niedobór DPD, związany z ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu lub śmiertelnej toksyczności fluoropirymidyn.

Powikłania okulistyczne

Pacjenci, szczególnie ci z chorobami oczu w wywiadzie, powinni być starannie kontrolowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. Należy wdrożyć leczenie okulistyczne w przypadkach klinicznie uzasadnionych.

Ciężkie reakcje skórne

Produkt Capecitabine Accord może powodować ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Leczenie produktem Capecitabine Accord powinno być zakończone u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne.

Substancje pomocnicze

Jako, że ten produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Tabletek produktu Capecitabine Accord nie należy rozkruszać ani przecinać. W przypadku ekspozycji pacjenta lub opiekuna na rozkruszone lub przecięte tabletki produktu Capecitabine Accord mogą wystąpić niepożądane reakcje (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.

Interakcje z innymi lekami

Brywudyna

Opisano istotną klinicznie interakcję między brywudyną a fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-fluorouracylem, tegafurem), wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez brywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też brywudyny nie wolno stosować jednocześnie z kapecytabiną (patrz punkty 4.3 i 4.4). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni między zakończeniem leczenia brywudyną a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną. Leczenie brywudyną można rozpocząć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki kapecytabiny.

Substraty cytochromu P-450 2C9

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Poza badaniami z warfaryną nie przeprowadzono żadnych innych badań dotyczących interakcji między kapecytabiną a innymi substratami dla CYP2C9. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kapecytabiny jednocześnie z substratami 2C9 (np. fenytoiną). Patrz również interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny i punkt 4.4.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Opisano zaburzenia krzepnięcia i(lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, jak również w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny.

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni kapecytabiną przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

Fenytoina

W pojedynczych przypadkach stwierdzono podwyższony poziom fenytoiny w surowicy powodujący objawy zatrucia fenytoiną u chorych leczonych jednocześnie kapecytabiną i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

Kwas folinowy/ kwas foliowy

Wyniki badania, nad jednoczesnym podawaniem kapecytabiny i kwasu folinowego wykazały, że kwas foliowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jego metabolitów. Jednakże kwas foliowy ma wpływ na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jego toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanego w monoterapii sposobem „z przerwami” wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę). Nasilenie toksyczności może być istotne w przypadku zmiany schematu leczenia z 5-fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym (5-FU/LV) na schemat zawierający kapecytabinę. Może być to także istotne w przypadku suplementacji kwasem foliowym w przypadku niedoboru folianów, w związku z podobieństwem kwasu foliowego i folinowego.

Leki zobojętniające

Badano wpływ leków zobojętniających kwas solny zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopurinol

Obserwowano interakcje między allopurinolem i 5-FU; z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurinolu z kapecytabiną.

Interferon alfa

Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny podawanego jednocześnie z interferonem alfa-2a (3 mln j.m./m² pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m² pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m² pc. na dobę, gdy kapecytabina stosowana był w monoterapii.

Radioterapia

Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii podawanego według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m² na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.

Oksaliplatyna

Nie występowały żadne klinicznie istotne różnice w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub całkowitą platynę, podczas podawania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

Bewacyzumab

Nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem

We wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza jednakże wchłanianie kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać zapobieganie ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu. W trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki kapecytabiny powinno się stosować skuteczne metody antykoncepcji. Wyniki badań toksyczności genetycznej wskazują, że pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki kapecytabiny.

Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Kapecytabiny nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ kapecytabiny na wytwarzanie mleka i jej obecność w mleku kobiecym. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Ponieważ potencjalny szkodliwy wpływ kapecytabiny na niemowlę karmione piersią nie jest znany, zaleca się przerwanie karmienia w okresie leczenia kapecytabiną i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność. Badania rejestracyjne produktu leczniczego Capecitabine Accord dopuszczały udział kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn jedynie w przypadku wyrażenia przez nich zgody na stosowanie zaproponowanych metod antykoncepcji w czasie trwania badań oraz w wymaganym okresie po zakończeniu badań. Podczas badań na zwierzętach obserwowano zmiany płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kapecytabina ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanego w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności: patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardi toksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny, są wymienione w tabeli 5 dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 6 dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kapecytabina w monoterapii

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane leku zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

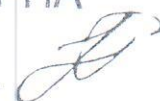
Tabela 5: Wykaz działań niepożądanych leku występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii

Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko <i>(Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)</i>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia	

Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
			grzybicze, zakażenia, ropień zęba	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	tłuszczak	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	nadwrażliwość	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia,	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsenna, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	ból głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi,	toksyczna leukoencefalopatia (bardzo rzadko)

Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko <i>(Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)</i>
			zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa	
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie	zwięźnienie przewodów wzrokowych (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), punktowe zapalenie rogówki (rzadko)
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy, ból uszu	migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes (rzadko), bradykardia (rzadko), skurcz naczyń (rzadko)
Zaburzenia serca	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna	

КОПІЯ ВІРНА



Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, ból w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, ból w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	żółtaczką	niewydolność wątroby (rzadko), cholestatyczne zapalenie wątroby (rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół erytrodyzestji dłoniowo-podeszwowej**	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherz, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku	toczeń rumieniowaty skórny (rzadko), ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko) (patrz punkt 4.4)

Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	ból kończyn, ból pleców, ból stawów	obrzęk stawów, ból kości, ból twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie astenia	gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała	

** Opierając się na doświadczeniu po wprowadzeniu leku do obrotu, utrzymujący się lub ciężki zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, który może w końcu prowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców) (patrz punkt 4.4)

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym

Tabela 6 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dotychczas dodatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **w grupie wyższej częstości** niż po zastosowaniu kapecytabiny a w monoterapii (patrz tabela 5). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi

КОПІЯ ВІРНА

użytych w leczeniu skojarzonym (w literaturze i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu produktu leczniczego użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania kapecytabiny.

Tabela 6: Zestawienie powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną **dotatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do **wyższej grupy pod względem częstości** występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

Układ/narząd	Bardzo częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	+neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, +gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	-	nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne	-	zaburzenia snu, niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, ból głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica	
Zaburzenia oka	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szumy uszne, niedosłuch	
Zaburzenia serca	-	migotanie przedsionków,	

Układ/narząd	Bardzo częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
		niedokrwienie/zawał serca	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, *zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, ból w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	ból mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwiomocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)	ostra niewydolność nerek wtórna po odwodnieniu (rzadko)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, *senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne	

Układ/narząd	Bardzo częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu)
		+gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	stłuczenia	

+ Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3.–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwowy (patrz punkt 4.4)

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie, w badaniach kapecytabiny stosowanej w monoterapii (w tym w badaniach leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia raka piersi) częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie leczenia raka piersi z przerzutami z zastosowaniem kapecytabiny/docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m² podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że zespół dłoniowo-podeszwowy (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI 201,288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg), zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus ≥1).

Biegunka (patrz punkt 4.4)

Kapecytabina może wywoływać biegunkę, którą obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 50%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg) oraz zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4)

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych wykazała, że stosowanie kapecytabiny w monoterapii jest także związane z encefalopatią występującą z częstością poniżej 0,1%.

Ekspozycja na rozkruszone lub przecięte tabletki zawierające kapecytabinę

Po ekspozycji na rozkruszone lub przecięte tabletki zawierające kapecytabinę zgłaszano następujące działania niepożądane: podrażnienie oczu, obrzęk wokół oczu, wysypka skórna, ból głowy, parestezje, biegunka, nudności, podrażnienie żołądka i wymioty.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych kapecytabiną w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku < 60 lat. U pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem odnotowano również więcej przypadków przedterminowego przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych niż w grupie pacjentów w wieku < 60 lat.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) jest statystycznie istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

Płeć

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez niewydolności nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek częściej zachodziła

konieczność obniżenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerywania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe. antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC06

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetaksem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii u chorych na raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) zapewnia uzasadnienie dla stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku, przy czym lek podano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m² leukoworyny dożylnie, po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m² dożylnie, w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważny terapii dożylną 5-FU

FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne: 0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy kapecytabiny w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; $p = 0,060$). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Cox wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie wzięte pod uwagę w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów kapecytabina wykazała przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976 $p = 0,0212$) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705 – 0,971 $p = 0,0203$).

Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u chorych na raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukes'a) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - DFS w populacji ITT wykazała, że schemat XELOX był istotnie lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). 3-letni wskaźnik DFS wynosił 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego - RFS wykazała podobne do powyższych rezultaty z HR =0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) dla schematu XELOX w porównaniu do 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 78% dla schematu XELOX w porównaniu do 74% dla 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

Leczenie kapecytabiną w monoterapii rozsialego raka jelita grubego

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny dożylnie a następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych chorych (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); $<0,0002$. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność kapecytabiny, stosowanego w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

Leczenie skojarzone w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów

randomizowano do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-4, i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 7: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat terapeutyczny
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzuma b	Oksaliplatyna	85 mg/m ² dożylnie 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m ² dożylnie 2 h	Leukoworyna dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	5-Fluorouracyl	400 mg/m ² dożylnie bolus, następnie 600 mg/ m ² dożylnie 22 h	5-fluorouracyl dożylnie bolus/wlew, dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	Placebo lub Bewacyzuma b	5 mg/kg dożylnie 30-90 minut	Dzień 1, przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ Bewacyzuma b	Oksaliplatyna	130 mg/m ² dożylnie 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 3 tygodnie
	Kapecytabina	1000 mg/m ² doustnie dwa razy na dobę	Kapecytabina doustnie dwa razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy w leczeniu)
	Placebo lub Bewacyzuma b	7,5 mg/kg dożylnie 30-90 minut	Dzień 1, przed XELOX, co 3 tygodnie
5-Fluorouracyl: dożylnie bolus natychmiast po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (intent-to-treat) (patrz tabela 8). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 8). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych, XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01: 97,5% CI 0,84 - 1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnym 1 roku są również przedstawione w tabeli 8. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX vs. FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ na analizę PFS w populacji pacjentów w trakcie leczenia, pełnego wytłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Parametr: Czas wolny od progresji choroby			(97.5% CI)
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (97.5% CI)
Parametr: Czas wolny od progresji choroby			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP= populacja zakwalifikowana do badania; **ITT= populacja „intent-to-treat”

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 5,8 miesiąca (95%CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95%CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w przypadku terapii schematem XELIRI. Jednak było to związane ze zwiększeniem częstości występowania toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii w trakcie stosowania XELIRI w pierwszej linii leczenia (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej linii leczenia).

Schemat XELIRI był porównywany ze schematem FOLFIRI (5-FU+ irynotekan) w trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Schemat XELIRI polegał na stosowaniu kapecytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia, 3 tygodniowego cyklu leczenia w połączeniu z irynotekaniem 250 mg/m² pc. w 1. dniu.

W największym badaniu (BICC-C) pacjenci byli randomizowani do niezaślepionego leczenia FOLFIRI (n=144) lub 5-FU w bolusie (mIFL) (n=145) lub XELIRI (n=141) i dodatkowo randomizowani do zaślepionego leczenia celekoksybem lub placebo. Mediana PFS wynosiła 7,6 miesiąca dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mIFL (p=0,004) w porównaniu do FOLFIRI i 5,8 miesiąca dla XELIRI (p=0,015). Mediana OS wynosiła 23,1 miesiąca dla FOLFIRI, 17,6 miesiąca dla mIFL (p=0,09) i 18,9 miesiąca dla XELIRI (p=0,27). Pacjenci leczeni XELIRI w porównaniu do pacjentów leczonych FOLFIRI mieli częściej objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (biegunka) odpowiednio 48% i 14%.

W badaniu EORTC pacjenci byli randomizowani do leczenia niezaślepionego schematem FOLFIRI (n=41) lub XELIRI (n=44) i dodatkowo randomizowani do podwójnie zaślepionego leczenia celekoksybem lub placebo. Mediany PFS i przeżycia całkowitego (OS) były krótsze dla XELIRI w porównaniu do FOLFIRI (PFS 5,9 vs 9,6 miesiąca i OS 14,8 vs 19,9 miesiąca). W dodatku częstość występowania biegunki była wyższa w grupie leczonej schematem XELIRI (41%) niż FOLFIRI (5,1%).

W badaniu opublikowanym przez Skof i wsp. pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI lub XELIRI. Częstość występowania odpowiedzi całkowitej wynosiła w grupie XELIRI 49% a w grupie FOLFIRI 48% (p=0,76). Po zakończeniu leczenia u 37% pacjentów leczonych XELIRI i u 26% leczonych FOLFIRI nie stwierdzono obecności choroby (p=0,56). Toksyczność obu schematów leczenia była podobna z wyjątkiem neutropenii, która była częściej raportowana u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI.

Wyniki omówionych powyżej trzech badań były wykorzystane przez Montagnani i wsp. do przeprowadzenia całkowitej analizy porównawczej schematów FOLFIRI i XELIRI w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w badaniach randomizowanych. Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby było związane ze schematem FOLFIRI (HR 0,76; 95% CI 0,62-0,95; p<0,01), wynik częściowo zależny od złej tolerancji użytych schematów XELIRI.

Dane z randomizowanego badania klinicznego (Souglakos i wsp. 2012) porównującego FOLFIRI+ bewacyzumab z XELIRI + bewacyzumab nie wykazały istotnych statystycznie różnic między tymi schematami w ocenie PFS lub OS. Pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI + bewacyzumab (ramię A, n=167) lub XELIRI + bewacyzumab (ramię B, n=166). W ramieniu B w schemacie XELIRI kapecytabinę stosowano w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni + irynotekan 250 mg/m² pc. w 1. dniu. Odpowiednio dla FOLFIRI+ bewacyzumab i XELIRI + bewacyzumab mediana PFS wynosiła 10,0 i 8,9 miesiąca; p=0,64, OS 25,7 i 27,5 miesiąca; p=0,55 a częstość odpowiedzi 45,5 i 39,8%, p=0,32. Pacjenci leczeni schematem XELIRI + bewacyzumab istotnie statystycznie częściej niż pacjenci leczeni FOLFIRI + bewacyzumab zgłaszali biegunkę, gorączkę neutropeniczną i objawy zespołu ręka-stopa oraz narastające opóźnienie w leczeniu, zmniejszenie dawek i przerwanie leczenia.

Dane z analizy wielośrodowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów było randomizowanych do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z 7 dniową przerwą w leczeniu), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie); 127 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z 7 dniową przerwą w leczeniu), oksaliplatyną (130 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) oraz bewacyzumabem (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie). Odpowiedzi na leczenie przy średnim okresie obserwacji populacji badanej wynoszącym 26,2 miesiące są podane poniżej.

Tabela 9: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności badania AIO KRK.

	XELOX + bewacyzumab	Zmodyfikowany	współczynnik ryzyka
--	---------------------	---------------	---------------------

	(ITT: N=127)	XELIRI+ bewacyzumab (ITT: N= 120)	(95% CI) Współczynnik p
Czas wolny od progresji choroby po 6 miesiącach			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Mediana czasu wolnego od progresji			
ITT	10,4 miesiąca	12,1 miesiąca	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 <i>p=0,30</i>
Mediana przeżycia całkowitego			
ITT	24,4 miesiąca	25,5 miesiąca	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 <i>p=0,45</i>

Leczenie skojarzone w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami
Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekanem w skojarzeniu z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w tabeli 7. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz tabela 10). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 10). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach są również przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N=314)	
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
Parametr: Czas wolny od progresji choroby			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
Parametr: Czas wolny od progresji choroby			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= populacja spełniającej kryteria protokołu badania; **ITT= populacja „intent-to-treat”

Zaawansowany rak żołądka

Dane pochodzące z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m² pc. dziennie, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabinaa w skojarzeniu z cisplatyną okazała się nie gorsza od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 mies. (kapecytabina + cisplatyna) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (hazard ratio) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0.85; 95% CI 0.64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (kapecytabina+ cisplatyna) vs. 9,3 mies. (5-FU + cisplatyna).

Dane pochodzące z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego kapecytabinę z 5-FU oraz oxaliplatynę z cisplatyną w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (REAL-2). W badaniu tym 1002 pacjentów zostało zrandomizowanych według schematu 2x2 do jednego z następujących 4 ramion:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzany co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (per protocol population) wykazała, że biorąc pod uwagę parametr przeżycia całkowitego, kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU (hazard ratio 0,86; 95% CI: 0,8 - 0,99) oraz że oksaliplatyna nie jest gorsza od cisplatyny (hazard ratio 0,92; 95% CI: 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 mies. w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

Kapecytabinabyła również stosowana w kombinacji z oksaliplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania z zastosowaniem kapecytabiny w monoterapii wykazały jego aktywność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy i zaawansowany rak żołądka: metaanaliza

Metaanaliza 6 badań klinicznych (badania SO1469, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) potwierdza zasadność zastępowania 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądkowo-jelitowego przez kapecytabinę. Analiza zbiorcza obejmowała informacje o 3097 pacjentach leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 3074 pacjentach leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Współczynnik ryzyka (hazard ratio) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) potwierdzając, że schematy zawierające kapecytabinę mają nie mniejszą skuteczność niż schematy zawierające 5-FU.

Rak piersi:

Leczenie skojarzone kapecytabiną i docetaksel w miejscowo zaawansowanym lub rozsiały raku piersi

Dane z jednego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m² pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m² pc. w postaci 1 godzinnego wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabina+docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina+ docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie kapecytabiny + docetaksel (p<0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (kapecytabina+ docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane

Dane pochodzące z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/m² pc., dwa razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

Wszystkie wskazania

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopą (HFS), mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1007; 1200) vs 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gruczolakorakiem jelita grubego i odbytu, gruczolakorakiem żołądka i rakiem piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kapecytabiny była badana w zakresie dawek 502-3514 mg/m² pc./dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorourydyny (5'-DFUR) oznaczane w dniach 1. i 14. były podobne. Wartości AUC dla 5-FU były o 30%-35% większe w 14. dniu. Z powodu nieliniowej zależności farmakokinetycznej dla czynnego metabolitu, redukcja dawki kapecytabiny zmniejsza ekspozycję na 5-FU bardziej, niż wynikałoby to z proporcji dawki.

Wchłanianie

Kapecytabina, po podaniu doustnym, wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m² pc. najwyższe stężenia w surowicy (C_{max} w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (T_{max} w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości AUC_{0-∞} w µg•h/ml wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

Dystrybucja

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%.

Biotransformacja

Kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylasy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, aczkolwiek zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU prowadzi do wyższego stężenia leku w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia

5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu leku wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w surowicy wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w surowicy wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylasy tymidynowej okazała się być 4-krotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

Wydalanie

Okres połowicznego wydalania ($t_{1/2}$ w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi odpowiednio: 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydane są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie ze stolcem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydane jest w moczu w postaci niezmienionej.

Leczenie skojarzone

Badania I fazy oceniające wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i *vice versa* wykazały brak wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu (C_{max} i AUC) i brak wpływu docetakselu lub paklitakselu na farmakokinetykę 5'-DFUR.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych kapecytabiną z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg. skali Karnowsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności Aspart i AlAT.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów: zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak jest danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek: w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

Pacjenci w wieku podeszłym: w oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) chorych w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku chorych na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku chorego powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

Czynniki etniczne: po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m² pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, chorzy Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze C_{max} i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze C_{max} i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych codzienne doustne podawanie kapecytabiny małpom cynomolgus i myszom powodowało objawy toksyczne ze strony układu pokarmowego, limfatycznego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były odwracalne. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy toksyczności ze strony skóry, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Nie stwierdzano toksyczności ze strony wątroby i OUN. Toksyczność wobec układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odcinka PR i QT) obserwowano u małp *Cynomolgus* po podaniu dożylnym (100 mg/kg mc.), ale nie po wielokrotnym podawaniu doustnym (1379 mg/m² pc./dobę).

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań nad wpływem leku na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności; efekt ten ustępował jednak po okresie przerwy w stosowaniu leku. Dodatkowo, podczas badań 13-tygodniowych stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe organów płciowych u samców myszy; które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu leku (patrz punkt 4.6).

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. W przypadku podawania wysokich dawek u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogennego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* wobec bakterii (test Ames) lub komórek ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak, podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina była klastogenna (powodowała przerwania chromosomów) w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*): obserwowano także dodatni trend w wynikach testu mikrojądrowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Capecitabine Accord, 150 mg i 500 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Sodu kroskarmeloza
Hypromeloza (E5)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (6cP)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Tlenek żelaza żółty (E172)

Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Sodu kroskarmeloza
Hypromeloza (E5)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza (6cP)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry Aluminium – Aluminium

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium – Aluminium lub blister PVC/PVdC/Aluminium zawierający 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych.

Każde opakowanie zawiera 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych.

Perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki (PVC/PVdC/Aluminium) zawierający 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych.

Każde opakowanie zawiera 30 x 1, 60 x 1 lub 120 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy przestrzegać procedur bezpiecznego postępowania z lekami cytotoksycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,

Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 stycznia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate
 Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate
 Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 150 mg.

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 300 mg.

Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține 7 mg lactoză anhidră.

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 300 mg conține 15 mg lactoză anhidră.

Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate
 Fiecare comprimat filmat de 500 mg conține 25 mg lactoză anhidră.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate
 Comprimatele filmate sunt de culoarea piersicii, nuanță deschisă, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 11,4 mm și lățimea de 5,3 mm, marcate cu „150” pe o față și plane pe cealaltă față.

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate
 Comprimatele filmate sunt de culoare albă până la aproape albă, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 14,6 mm și lățimea de 6,7 mm, marcate cu „300” pe o față și plane pe cealaltă față.

Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate
 Comprimatele filmate sunt de culoarea piersicii, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 15,9 mm și lățimea de 8,4 mm, marcate cu „500” pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Capecitabine Accord este indicat:

- pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon stadiul III (Stadiul Duke C) după intervenția chirurgicală (vezi pct. 5.1).
- pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat (vezi pct. 5.1)

- pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1)
- în asociere cu docetaxel (vezi pct. 5.1) pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar local avansat sau cu cancer mamar metastazat după eșecul chimioterapiei citotoxice. Terapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină.
- în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar local avansat sau metastazat după eșecul terapiei cu taxani și antraciclină sau pentru care terapia cu antraciclină nu mai este indicată.

4.2 Doze și mod de administrare

Capecitabine Accord trebuie prescris numai de către un medic specialist cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Se recomandă monitorizarea atentă a tuturor pacienților în timpul primului ciclu de tratament.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Dozele standard și dozele reduse, calculate în funcție de suprafața corporală pentru determinarea dozelor inițiale de Capecitabine Accord de 1250 mg/m² și 1000 mg/m² sunt prezentate în Tabelele 1 și respectiv 2.

Doze (vezi pct. 5.1)

Doze recomandate (vezi pct. 5.1)

Monoterapie

Cancer de colon, colorectal și cancer mamar

Doza inițială recomandată de capecitabină administrată în monoterapie, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon, pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat sau al cancerului mamar local avansat sau metastazat, este de 1250 mg/m² administrată de două ori pe zi (dimineața și seara; echivalent cu 2500 mg/m² doză zilnică totală) timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză. Tratamentul adjuvant la pacienții cu cancer de colon stadiul III este recomandat pentru o perioadă de 6 luni.

Terapie asociată

Cancer de colon, colorectal și cancer gastric

În terapia asociată, doza inițială recomandată de capecitabină trebuie redusă la 800-1000 mg/m² administrată de două ori pe zi, timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză sau până la 625 mg/m² de două ori pe zi, când este administrată continuu (vezi pct.5.1). În cazul tratamentului asociat cu irinotecan, doza inițială recomandată este de 800 mg/m², administrată de două ori pe zi, timp de 14 zile, urmată de o perioadă de 7 zile de pauză, în asociere cu irinotecan 200 mg/m² în ziua 1. Adăugarea de bevacizumab la schema terapeutică nu afectează doza inițială de capecitabină. La pacienții cărora li se administrează capecitabină în asociere cu cisplatină, premedicația pentru menținerea hidratării adecvate și premedicația antiemetică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru cisplatină, trebuie inițiate înaintea administrării de cisplatină. La pacienții cărora li se administrează în asociere capecitabină și oxaliplatină este recomandată premedicația cu antiemetice conform Rezumatului caracteristicilor produsului pentru oxaliplatină.

Tratamentul adjuvant la pacienții cu neoplasm de colon stadiul III este recomandat pentru o perioadă de 6 luni.

Cancer mamar

În asociere cu docetaxel, doza inițială recomandată de capecitabină este de 1250 mg/m² de 2 ori pe zi timp de 14 zile urmată de o pauză de 7 zile, asociată cu docetaxel în doză de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră, la intervale de 3 săptămâni. Medicația anterioară cu un glucocorticoid oral, cum este dexametazona, conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru docetaxel, trebuie începută înainte de administrarea docetaxel la pacienții tratați cu asocierea docetaxel plus capecitabină.

Calcularea dozei de Capecitabine Accord

Tabelul 1 Calcularea dozei standard și dozei reduse în funcție de suprafața corporală pentru o doză inițială de capecitabină de 1250 mg/m²

Valoarea dozei 1250 mg/m ² (de două ori pe zi)						
	Doza totală 1250 mg/m ²	Numărul de comprimate de 150 mg, comprimate de 300 mg și/sau 500 mg per administrare (pentru fiecare administrare de dimineața și seara)			Doza redușă (75%) 950 mg /m ²	Doza redusă (50%) 625 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza per administrare (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doza per adminis trare (mg)	Doza per administrare (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Tabelul 2 Calcularea dozei standard și dozei reduse în funcție de suprafața corporală pentru o doză inițială de capecitabină de 1000 mg/m²

Valoarea dozei 1000 mg/m ² (de două ori pe zi)						
	Doza totală 1000 mg/m ²	Numărul de comprimate de 150 mg, comprimate de 300 mg și/sau 500 mg per administrare (pentru fiecare administrare de dimineața și seara)			Doza redusă (75%) 750 mg/m ²	Doza redusă (50%) 500 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza per administrare (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Doza per administrare (mg)	Doza per administrare (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului:

Date generale

Toxicitatea datorată administrării de capecitabină poate fi controlată prin tratament simptomatic și/sau modificări ale dozei (întreruperea tratamentului sau reducerea dozei). Odată doza redusă, nu trebuie crescută mai târziu. Pentru acele manifestări ale toxicității considerate de medicul curant ca fiind puțin probabil să devină grave sau să pună viața în pericol, de exemplu: alopecie, alterări ale gustului, modificări ale unghiilor, tratamentul poate fi continuat cu aceeași doză, fără reducere sau întrerupere. Pacienții tratați cu capecitabină trebuie informați asupra necesității întreruperii imediate a tratamentului dacă apare toxicitate moderată sau severă. Dozele de capecitabină omise din motive de toxicitate nu se înlocuiesc. Mai jos sunt prezentate modificările de doze, recomandate în caz de toxicitate.

Capecitabine Accord 150 mg și 500 mg comprimate filmate

Tabelul 3 Schema de reducere a dozei în cazul terapiei cu capecitabină (ciclu de 3 săptămâni sau tratament continuu).

Gradele de toxicitate *	Ajustările dozei în cadrul unui ciclu de tratament	Ajustarea dozei pentru următorul ciclu/doză (% din doza inițială)
• <i>Gradul 1</i>	Se menține valoarea dozei	Se menține valoarea dozei
• <i>Gradul 2</i>		
Primă manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	100%
A doua manifestare		75%
A treia manifestare		50%
A patra manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul
• <i>Gradul 3</i>		
Prima manifestare	Se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	75%
A doua manifestare		50%
A treia manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul
• <i>Gradul 4</i>		
Prima manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul <i>sau</i> Dacă medicul consideră că este în beneficiul pacientului să continue tratamentul, se întrerupe până la reducerea la gradul 0-1	50%
A doua manifestare	Se întrerupe definitiv tratamentul	nu este cazul

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate

Tabelul 4 Schema de reducere a dozei în cazul terapiei cu capecitabină (ciclu de 3 săptămâni sau tratament continuu)

	Doza integrală	Nivelul dozei 1250 mg/m ² (de două ori pe zi)				
		Număr de comprimate de 150 mg, 300 mg și/sau 500 mg la o administrare (a se administra dimineața și seara)			Doza redusă (75%)	Doza redusă (50%)
	1250 mg/m ²	150 mg	300 mg	500 mg	950 mg/m ²	625 mg/m ²
Suprafața corporală (m ²)	Doza la o administrare (mg)				Doza la o administrare (mg)	Doza la o administrare (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

* În conformitate cu criteriile comune de toxicitate stabilite de Grupul pentru studiu clinic-Institutul Național de Cancer Canada (GSC-INCC) (versiunea 1) sau Criteriile de Terminologie Comună pentru evenimentele adverse (CTCEA) ale Programului de Evaluare a Terapiei pentru Cancer, Institutul Național de Cancer USA, versiunea 4.0. Pentru sindromul mână - picior și hiperbilirubinemie, vezi pct. 4.4.

Toxicitate hematologică: Pacienții cu număr inițial de neutrofile $<1,5 \times 10^9/L$ și/sau număr de trombocite $<100 \times 10^9/L$ nu trebuie tratați cu capecitabină. Dacă o evaluare de laborator neprogramată, în timpul unui ciclu de tratament, arată o scădere a numărului neutrofilelor sub $1,0 \times 10^9/L$ sau o scădere a numărului trombocitelor sub $75 \times 10^9/L$, tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt.

Ajustări ale dozelor din cauza toxicității, pentru schema terapeutică cu cicluri de 3 săptămâni, când capecitabina este administrată în asociere cu alte medicamente:

În cazul apariției toxicității, atunci când capecitabina este administrată în asociere cu alte medicamente, în schema terapeutică cu cicluri de 3 săptămâni, trebuie făcute ajustări ale dozelor pentru capecitabină, conform Tabelului 3 de mai sus și conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentul(medicamentele) corespunzător(corespunzătoare).

La începutul unui ciclu de tratament, dacă este indicată o amânare a tratamentului, fie pentru capecitabină, fie pentru medicamentele asociate, administrarea întregii terapii trebuie amânată până când sunt îndeplinite condițiile de reîncepere a tratamentului pentru toate medicamentele.

În timpul unui ciclu de tratament, pentru acele manifestări ale toxicității considerate de medicul curant ca nefiind legate de tratamentul cu capecitabină (de exemplu, neurotoxicitate sau ototoxicitate), tratamentul cu capecitabină trebuie continuat iar doza celui alt medicament trebuie ajustată conform Informațiilor de Prescriere corespunzătoare.

Dacă tratamentul cu celălalt (celelalte) medicament(e) trebuie întrerupt definitiv, tratamentul cu capecitabină poate fi reluat când sunt îndeplinite condițiile de reîncepere a tratamentului cu acest medicament.

Această recomandare se aplică pentru toate indicațiile și pentru toate grupele speciale de pacienți.

Ajustări ale dozelor din cauza toxicității, când capecitabina este administrată sub formă de tratament continuu în asociere cu alte medicamente:

În cazul apariției toxicității, atunci când capecitabina este administrată sub formă de tratament continuu în asociere cu alte medicamente, trebuie făcute ajustări ale dozelor, pentru capecitabină, conform Tabelului 3 de mai sus și conform rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător pentru medicamentul (medicamentele) corespunzător (corespunzătoare).

Ajustări ale dozei pentru grupele speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele de siguranță și eficacitate disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică sunt insuficiente pentru a permite recomandări de ajustare a dozei. Nu există informații privind insuficiența hepatică datorată cirozei sau hepatitei.

Insuficiență renală

Capecitabina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min [Cockcroft și Gault] la începutul tratamentului). Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau 4 la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min la începutul tratamentului) este crescută în comparație cu populația generală. La pacienții cu insuficiență renală

moderată la începerea tratamentului se recomandă o reducere la 75% pentru o doză inițială de 1250 mg/m². La pacienții care prezintă inițial insuficiență renală moderată, nu este necesară reducerea dozei pentru o doză inițială de 1000 mg/m². La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min la începutul tratamentului) nu se recomandă ajustarea dozei inițiale. Se recomandă urmărirea atentă și întreruperea promptă a tratamentului în cazul în care pacientul manifestă evenimente adverse de gradele 2, 3 sau 4 în timpul tratamentului și ajustări ulterioare ale dozei după cum este subliniat în Tabelul 3 de mai sus. În cazul în care, în timpul tratamentului, clearance-ul calculat al creatininei scade până la o valoare sub 30 ml/min, tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt. Aceste recomandări de ajustări ale dozei pentru insuficiența renală se aplică atât în cazul monoterapiei, cât și în cazul utilizării în asociere (vezi și subpunctul „Vârșnici” de mai jos).

Vârșnici

În timpul monoterapiei cu capecitabină, nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Totuși, reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament au fost mai frecvente la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani decât la pacienții mai tineri.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani), care urmează tratament cu capecitabină în asociere cu alte medicamente, au prezentat mai multe reacții adverse de grad 3 și grad 4, inclusiv acele reacții adverse care duc la întreruperea tratamentului, comparativ cu pacienții mai tineri. Este recomandat controlul atent al pacienților cu vârsta ≥ 60 ani.

- *În asociere cu docetaxel:* la pacienții cu vârsta de 60 ani sau mai mare, s-a observat o incidență crescută a reacțiilor adverse legate de tratament cu gradele 3 sau 4 și a reacțiilor adverse grave legate de administrarea tratamentului (vezi pct. 5.1). Pentru pacienții cu vârsta de 60 ani sau peste se recomandă reducerea dozei inițiale de Capecitabine Accord până la 75% (950 mg/m² de două ori pe zi). Dacă la pacienții cu vârsta ≥ 60 ani tratați cu doza inițială redusă de capecitabină în asociere cu docetaxel nu se observă nici un semn de toxicitate, doza de capecitabină poate fi crescută cu precauție până la 1250 mg/m² de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Nu există experiență relevantă privind utilizarea capecitabinei la copii și adolescenți cu cancer de colon, colorectal și cancer mamar.

Mod de administrare

Capecitabine Accord comprimate filmate trebuie înghițite întregi cu apă în decurs de 30 de minute după masă.

Comprimatele de Capecitabine Accord nu trebuie să fie zdrobite sau tăiate.

4.3 Contraindicații

- Antecedente de reacții adverse severe și neașteptate la tratamentul cu fluoropirimidine,
- Hipersensibilitate la capecitabină, fluorouracil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Deficit total de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) cunoscut (vezi pct 4.4)
- În timpul sarcinii și alăptării,
- La pacienții cu leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie severe,
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă,
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min),
- Tratamentul recent sau concomitent asociat cu brivudină (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru interacțiunea medicament-medicament),
- Dacă există contraindicații la oricare dintre medicamentele din terapia asociată, acel medicament nu trebuie utilizat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea limitativă pentru doză

Toxicitatea limitativă pentru doză include diaree, dureri abdominale, greață, stomatită, sindromul mână - picior (reacție cutanată mână-picior, eritrodisestezie palmo-plantară). Cele mai multe reacții

adverse sunt reversibile și nu necesită întreruperea definitivă a tratamentului, deși este posibil ca unele doze să fie suspendate sau reduse.

Diaree

Pacienții cu diaree severă trebuie supravegheați cu atenție și trebuie să li se administreze fluide și electroliți de substituție dacă sunt deshidratați. Pot fi utilizate tratamentele anti-diareice obișnuite (de exemplu, loperamidă). Diareea de gradul 2 (COT INCC) este definită ca o creștere a numărului de scaune până la 4-6 pe zi sau scaune nocturne, diareea de gradul 3 ca o creștere a numărului de scaune până la 7-9 pe zi sau incontinență și malabsorbție. Diareea de gradul 4 este caracterizată prin creșterea numărului de scaune la ≥ 10 pe zi, diaree hemoragică evidentă sau necesitatea de aport parenteral. Dacă este necesar, se va reduce doza (vezi pct. 4.2).

Deshidratare

Deshidratarea trebuie prevenită sau corectată în momentul instalării. Pacienții cu anorexie, astenie, greață, vărsături sau diaree se pot deshidrata rapid. Deshidratarea poate determina insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcția renală compromisă preexistentă sau atunci când capecitabina este administrată concomitent cu medicamente cunoscute a fi nefrotactice. Insuficiența renală acută apărută ca o consecință a deshidratării poate fi potențial letală. Dacă se produce deshidratare de gradul 2 (sau mai mare), tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt imediat și deshidratarea corectată. Tratamentul nu trebuie reinițiat până când pacientul este rehidratat și cauzele acceleratoare au fost corectate sau controlate. Ajustările dozei aplicate ar putea fi cele responsabile de accelerarea apariției evenimentelor adverse și se vor aplica, dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Sindromul mână-picior

Sindromul mână-picior este cunoscut, de asemenea, ca reacție cutanată mână-picior sau eritrodisestezie palmo-plantară sau eritem al extremităților produs de chimioterapie. Gradul 1 al acestui sindrom este definit prin amorțeală, disestezie/parestezie, furnicăături, tumefiere nedureroasă sau eritem al mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort care nu duce la întreruperea activităților normale ale pacientului.

Gradul 2 este definit ca eritem și tumefacție dureroasă a mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort care afectează activitățile zilnice ale pacientului.

Gradul 3 este definit ca descumare umedă, ulceratii, vezicule și dureri marcate ale mâinilor și/sau picioarelor și/sau disconfort sever care duce la incapacitatea pacientului de a lucra sau a efectua activitățile zilnice. Sindromul mână-picior persistent sau sever (Grad 2 și mai mare) poate conduce la pierderea amprentelor, ceea ce poate avea un impact asupra identificării pacientului.

Dacă se manifestă gradul 2 sau 3, tratamentul cu capecitabină trebuie întrerupt până la dispariția simptomelor sau scăderea lor în intensitate, până la gradul 1. În caz de sindrom mână-picior de gradul 3, dozele următoare de capecitabină trebuie scăzute. În cazul administrării capecitabinei în asociere cu cisplatină, utilizarea vitaminei B6 (piridoxină) nu este recomandată pentru tratamentul simptomatic sau tratamentul profilactic secundar al sindromului mână-picior, deoarece rapoartele publicate au arătat că este posibilă reducerea eficacității cisplatinei. Există unele dovezi care arată că, dexpantenolul este eficient în profilaxia sindromului mână-picior la pacienții tratați cu Capecitabine Accord.

Cardiotoxicitate

Cardiotoxicitatea a fost asociată cu tratamentul cu fluoropirimidine, incluzând infarct miocardic, angină pectorală, aritmii, șoc cardiogen, moarte subită și modificări ale electrocardiograamei (incluzând cazuri foarte rare de prelungire a intervalului QT). Aceste reacții adverse pot fi întâlnite mai frecvent la pacienții cu antecedente de boală coronariană. La pacienții tratați cu capecitabină s-au raportat aritmii cardiace (fibrilație ventriculară, torsada vârfurilor și bradicardie), angină pectorală, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de boli cardiace, aritmii și angină pectorală semnificative (vezi pct. 4.8).

Hipo- sau hipercalcemia

În timpul tratamentului cu capecitabină s-a raportat hipo- sau hipercalcemie. Este necesară prudență în caz de hipo- sau hipercalcemie preexistentă (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic

Este necesară prudență la pacienții cu afecțiuni ale sistemului nervos central sau periferic, de exemplu metastaze cerebrale sau neuropatie (vezi pct. 4.8).

Diabet zaharat sau tulburări electrolitice

Este necesară prudență la pacienții cu diabet zaharat sau tulburări electrolitice, întrucât acestea pot fi agravate în timpul tratamentului cu capecitabină.

Anticoagulante cumarinice

Într-un studiu de interacțiune cu warfarină în doză unică, s-a constatat o creștere semnificativă a valorii medii a ASC (+57%) a S-warfarinei. Aceste rezultate sugerează o interacțiune, probabil datorată unei inhibiții a sistemului izoenzimă 2C9 - citocrom P450 de către capecitabină. Pacienților tratați în același timp cu capecitabină și cu un anticoagulant cumarinic oral, trebuie să li se verifice atent răspunsul anticoagulant (INR sau timpul de protrombină) și să li se ajusteze adecvat doza de anticoagulant (vezi pct. 4.5).

Brivudină. Brivudina nu se va administra concomitent cu capecitabina. Au fost raportate cazuri letale ca urmare a acestei interacțiuni medicamentoase. Este necesară o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începerea terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de capecitabină (vezi pct. 4.3 și 4.5). În cazul administrării accidentale de brivudină la pacienții cărora li se administrează capecitabină, trebuie luate măsuri eficiente pentru a reduce toxicitatea capecitabinei. Este recomandată internarea imediată în spital. Se vor lua toate măsurile pentru a preveni infecțiile sistemice și deshidratarea.

Insuficiență hepatică

În absența datelor de siguranță și de eficacitate la pacienții cu insuficiență hepatică, utilizarea capecitabinei trebuie monitorizată cu atenție în cazul pacienților cu disfuncții ușoare sau moderate ale ficatului, indiferent de prezența sau absența metastazelor hepatice. Administrarea de capecitabină trebuie întreruptă în cazul în care apar creșteri legate de tratament ale bilirubinei de $>3,0 \times$ LSVN sau ale aminotransferazelor hepatice (ALT, AST) de $>2,5 \times$ LSVN. Tratamentul cu capecitabină în monoterapie poate fi reluat când bilirubina scade la $\leq 3,0 \times$ LSVN sau aminotransferazele hepatice scad la $\leq 2,5 \times$ LSVN.

Insuficiență renală

Incidența reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-50 ml/min) este crescută în comparație cu populația generală (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3).

Deficit de dihidropirimidin dehidrogenază (DPD):

Activitatea DPD are efect de limitare a vitezei în catabolizarea 5-fluorouracilului (vezi pct. 5.2). Pacienții cu deficit de DPD au, prin urmare, un risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine, care include spre exemplu stomatită, diaree, inflamație a mucoaselor, neutropenie și neurotoxicitate.

Toxicitatea asociată deficitului de DPD apare de obicei în timpul primului ciclu de tratament sau după o creștere a dozei.

Deficit total de DPD

Deficitul total de DPD este rar (0,01-0,5% din populația caucaziană). Pacienții cu deficit total de DPD au cel mai mare risc de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces și nu trebuie tratați cu Capecitabine Accord (vezi pct. 4.3).

Deficit parțial de DPD

Deficitul parțial de DPD afectează estimativ 3-9% din populația caucaziană. Pacienții cu deficit parțial de DPD au un risc crescut de toxicitate, care poate pune în pericol viața sau care duce la deces. Pentru a limita toxicitatea la acești pacienți, poate fi luată în considerare o reducere a dozei inițiale. Deficitul de DPD trebuie considerat un parametru de luat în seamă împreună cu alte măsuri de rutină pentru



reducerea dozei. Reducerea dozei inițiale poate afecta eficacitatea tratamentului. În absența toxicității severe, dozele ulterioare pot fi crescute, cu monitorizarea atentă a pacientului.

Testarea deficitului de DPD

Înainte de inițierea tratamentului cu Capecitabine Accord se recomandă testarea fenotipului și/sau genotipului, în ciuda incertitudinii privind metodologiile optime de testare pre-tratament. Trebuie avute în vedere ghidurile clinice aplicabile.

Caracterizarea genotipică a deficitului de DPD

Testarea pentru mutații rare ale genei DPYD înainte de începerea tratamentului poate identifica pacienții cu deficit de DPD.

Cele patru variante ale DPYD c.1905+1G>A [cunoscută și ca DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3 pot determina absența completă sau reducerea activității enzimaticice a DPD. Alte variante rare pot fi, de asemenea, asociate unui risc crescut de toxicitate severă sau care poate pune în pericol viața.

Anumite mutații homozigote și anumite mutații heterozigote compuse ale locusului genei DPYD (de exemplu, combinații ale celor patru variante cu cel puțin o alelă a variantei c.1905+1G>A sau c.1679T>G) determină absența completă sau aproape completă a activității enzimaticice a DPD.

Pacienții cu anumite variante heterozigote ale DPYD (incluzând variantele c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) prezintă un risc crescut de toxicitate severă, atunci când sunt tratați cu fluoropirimidine.

La pacienții caucazieni, frecvența genotipului heterozigot c.1905+1G>A în gena DPYD este în jur de 1%, 1,1% pentru variantele c.2846A>T, de 2,6-6,3% pentru variantele c.1236G>A/HapB3 și de 0,07 până la 0,1% pentru variantele c.1679T>G.

Datele privind frecvența celor patru variante ale DPYD la alte populații decât cea caucaziană sunt limitate. La momentul actual, cele patru variante ale DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T și c.1236G>A/HapB3) sunt considerate practic absente în populațiile de origine africană (-americană) sau asiatică.

Caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD

Pentru caracterizarea fenotipică a deficitului de DPD, se recomandă măsurarea concentrației plasmatice de uracil (U), substrat endogen al DPD, înainte de începerea tratamentului.

Concentrațiile plasmatice mari de uracil înainte de începerea tratamentului sunt asociate cu un risc crescut de toxicitate. Cu toate că valorile-prag ale concentrațiilor plasmatice de uracil nu pot indica exact deficitul total sau parțial de DPD, o concentrație sanguină de uracil ≥ 16 ng/ml și < 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului parțial de DPD și trebuie asociată unui risc crescut de toxicitate la fluoropirimidine. O concentrație sanguină de uracil ≥ 150 ng/ml trebuie considerată un indicator al deficitului total de DPD și trebuie asociat unui risc de toxicitate la fluoropirimidine care poate pune în pericol viața sau care duce la deces.

Complicații oftalmologice

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea complicațiilor oftalmologice, cum sunt keratita și tulburările corneene, în special dacă aceștia prezintă antecedente de tulburări oculare. Tratamentul tulburărilor oculare trebuie inițiat utilizând metode clinice adecvate.

Reacții adverse cutanate severe

Capecitabine Accord poate determina apariția de reacții adverse cutanate severe, precum sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică. Administrarea de Capecitabine Accord trebuie întreruptă definitiv la pacienții la care apar reacții adverse cutanate severe în timpul tratamentului.

Excipienți

Întrucât medicamentul conține lactoză anhidră ca excipient, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele de Capecitabine Accord nu trebuie să fie zdrobite sau tăiate. În cazul expunerii fie a pacienților, fie a persoanelor care îi îngrijesc la comprimate de Capecitabine Accord zdrobite sau tăiate, pot apărea reacții adverse la medicament (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Interacțiuni cu alte medicamente

Brivudină: a fost descrisă o interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic între brivudină și fluoropirimidine (de exemplu capecitabină, 5-Fluorouracil, tegafur), rezultată din inhibarea dihidropirimidin dehidrogenazei de către brivudină. Această interacțiune, care duce la creșterea toxicității fluoropirimidinei, este potențial letală. De aceea, brivudina nu trebuie administrată în asociere cu capecitabină (vezi pct. 4.3 și 4.4). Trebuie să existe o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni între sfârșitul tratamentului cu brivudină și începutul terapiei cu capecitabină. Tratamentul cu brivudină poate fi început la 24 ore după ultima doză de capecitabină.

Substraturi pentru izoenzima 2C9 a citocromului P-450

Cu excepția warfarinei, nu s-au efectuat studii formale privind interacțiunile între capecitabină și alte substraturi ale CYP2C9. Trebuie acordată o atenție deosebită atunci când capecitabina este administrată concomitent cu substraturi ale izoenzimei 2C9 (de exemplu fenitoină). Vezi, de asemenea, interacțiunile cu anticoagulatele cumarinice de mai jos și pct. 4.4.

Anticoagulate cumarinice

La pacienții care utilizează capecitabină concomitent cu anticoagulate derivați cumarinici, cum sunt warfarina și fenprocumona s-au raportat modificări ale parametrilor de coagulare și/sau sângerare. Aceste reacții apar în câteva zile până la câteva luni de la inițierea tratamentului cu capecitabină, și, în puține cazuri, în decurs de o lună după întreruperea tratamentului. Într-un studiu clinic de interacțiune farmacocinetică, după o doză unică de 20 mg warfarină, tratamentul cu capecitabină a crescut ASC a S-warfarinei cu 57%, cu o creștere de 91% a valorii INR. Deoarece metabolizarea R-warfarinei nu este afectată, aceste rezultate indică faptul că tratamentul cu capecitabină reduce activitatea izoenzimei 2C9, dar nu are nici un efect asupra izoenzimelor 1A2 și 3A4. Pacienții care sunt tratați concomitent cu anticoagulate cumarinice și capecitabină trebuie monitorizați regulat pentru observarea modificărilor parametrilor de coagulare (timp de protrombină sau INR) și trebuie să li se ajusteze adecvat doza de anticoagulant.

Fenitoină

În timpul tratamentului concomitent cu capecitabină și fenitoină au fost raportate în cazuri izolate concentrații plasmatice crescute de fenitoină care s-au manifestat prin simptome ale intoxicației cu fenitoină. Pacienții care utilizează fenitoină concomitent cu capecitabină trebuie monitorizați regulat pentru evidențierea concentrațiilor plasmatice crescute de fenitoină.

Acid folinic/acid folic

Un studiu asupra asocierii capecitabinei cu acid folinic arată că acidul folinic nu are un efect major asupra farmacocineticii capecitabinei și a metabolizării săi. Cu toate acestea, acidul folinic are efect asupra farmacodinamiei capecitabinei, iar toxicitatea acesteia poate fi amplificată de acid folinic: doza maximă tolerată (DMT) de capecitabină administrată în monoterapie în cadrul schemei de tratament intermitent este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în cazul asocierii cu acid folinic (30 mg administrat oral de două ori pe zi), doza este de numai 2000 mg/m² pe zi. Toxicitatea crescută poate fi relevantă atunci când are loc trecerea de la o schemă de tratament cu 5-FU/LV la o schemă de tratament ce

conține capecitabină. De asemenea, aceasta poate fi relevantă în cazul administrării suplimentare de acid folic pentru deficiența de folat, din cauza similarității dintre acidul folinic și acidul folic.

Antiacide

A fost studiat efectul antiacidelor care conțin hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu asupra farmacocineticii capecitabinei. S-a observat o mică creștere a concentrației plasmatice a capecitabinei și a unuia dintre metaboliți (5'-DFCR); nu a existat nici un efect asupra celor 3 metaboliți majori (5'-DFUR, 5-FU și FBAL).

Alopurinol

S-au observat interacțiuni ale 5-FU cu alopurinol, cu o posibilă descreștere a eficacității 5-FU. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de capecitabină și alopurinol.

Interferon alfa

În asociere cu interferon alfa-2a (3 milioane UI/m² pe zi), DMT de capecitabină a fost de 2000 mg/m² pe zi, în comparație cu 3000 mg/m² pe zi pentru capecitabină administrată în monoterapie.

Radioterapie

DMT de capecitabină în monoterapie, utilizând schema terapeutică intermitentă, este de 3000 mg/m² pe zi, în timp ce în asociere cu radioterapia pentru cancer rectal, DMT de capecitabină este de 2000 mg/m² pe zi, utilizând, fie schema continuă, fie administrarea zilnică, de luni până vineri, în cursul unui ciclu de 6 săptămâni de radioterapie.

Oxaliplatină

Nu apar diferențe semnificative clinic privind expunerea la capecitabină sau metaboliții săi, la săruri de platină libere sau săruri de platină totale, atunci când capecitabina este administrată în asociere cu oxaliplatină sau în asociere cu oxaliplatină și bevacizumab.

Bevacizumab

Nu există efecte semnificative clinic ale bevacizumab asupra parametrilor farmacocinetici ai capecitabinei sau ai metaboliților săi în prezența oxaliplatină.

Interacțiunea cu alimente

În toate studiile clinice, pacienții au fost instruiți să ia capecitabină într-un interval de 30 minute după masă. Pentru că datele de siguranță și eficacitate actuale se bazează pe administrarea cu alimente, se recomandă ca doza de capecitabină să se administreze cu alimente. Administrarea cu alimentele reduce viteza de absorbție a capecitabinei (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului cu capecitabină. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu capecitabină, trebuie să i se explice riscul potențial pentru făt. Trebuie utilizată o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de capecitabină.

Pe baza rezultatelor de toxicitate genetică, pacienții bărbați ale căror partenere sunt la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de capecitabină.

Sarcina

Nu există studii de utilizare a capecitabinei la femeile gravide; totuși, trebuie presupus că aceasta poate dăuna fătului dacă se administrează la femeia gravidă. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, capecitabina a determinat moartea embrionului și a avut efecte teratogene. Aceste efecte sunt cele așteptate pentru derivații de fluoropirimidină. Capecitabina este contraindicată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă capecitabina se excretă în laptele matern. Nu s-au efectuat studii pentru a evalua impactul capecitabinei asupra producerii de lapte sau a prezenței sale în laptele matern. La femelele de șoarece s-au regăsit în lapte cantități mari de capecitabină și de metaboliți ai acesteia. Deoarece potențialul de afectare al sugarilor alăptați nu este cunoscut, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu capecitabină și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele capecitabinei asupra fertilității. Studiile clinice pivot cu capecitabină au inclus numai femei aflate la vârsta fertilă și bărbați, care au acceptat să utilizeze o metodă acceptabilă de contracepție, pe toată durata studiului și o perioadă rezonabilă de timp după, pentru a evita o potențială sarcină. În studiile efectuate la animale au fost observate efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capecitabina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Capecitabina poate provoca amețeli, oboseală și greață.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru capecitabină se bazează pe datele de la peste 3000 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme de chimioterapie din indicații multiple. Profilurile de siguranță pentru capecitabină în monoterapie sunt comparabile pentru cancerul mamar metastazat, cancerul colorectal metastazat și tratamentul adjuvant al cancerului de colon. Vezi pct. 5.1 pentru detalii privind studiile majore, inclusiv design-ul studiului și rezultatele importante privind eficacitatea.

Cele mai frecvent raportate și/sau relevante clinic reacții adverse la medicament (RAM), legate de tratament, au fost tulburări gastro-intestinale (în special diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, stomatită), sindromul mână-picior (eritrodisezie palmo-plantară), fatigabilitate, astenie, anorexie, cardiotoxicitate, accentuarea disfuncției renale la cei cu funcție renală compromisă preexistentă și tromboză/embolism.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

RAM considerate de investigator a fi posibil, probabil, sau în mică măsură legate de administrarea de capecitabină sunt enumerate în Tabelul 5 pentru capecitabină administrată în monoterapie și în Tabelul 6 pentru capecitabină în asociere cu diferite scheme de chimioterapie, din indicații multiple. Pentru a clasifica RA în funcție de frecvență, se folosește următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Capecitabina în monoterapie

Tabelul 5 enumeră RAM asociate cu administrarea capecitabinei în monoterapie pe baza analizei globale a datelor de siguranță din trei studii clinice majore care au inclus peste 1900 pacienți (studiile M66001, SO14695 și SO14796). Fiecare RAM a fost adăugată la grupa de frecvență corespunzătoare conform incidenței generale din analiza globală.

Tabelul 5 Rezumatul RAM raportate la pacienții tratați cu capecitabină în monoterapie

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Infecții și infestări</i>	-	Infecții cu virusul herpetic, Rinofaringită, Infecții ale tractului respirator inferior	Sepsis, Infecții ale tractului urinar, Celulită, Amigdalită, Faringită, Candidoză orală, Gripă, Gastroenterită, Infecții fungice, Infecții, Absces dentar	
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate</i>	-	-	Lipom	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	-	Neutropenie, Anemie	Neutropenie febrilă, Pancitopenie, Granulocitopenie, Trombocitopenie, Leucopenie, Anemie hemolitică, Creșterea INR (International Normalised Ratio) /Timp de protrombină prelungit	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	-	-	Hipersensibilitate	Angioedem
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Anorexie	Deshidratare, Scădere în greutate	Diabet, Hipokaliemie, Tulburări ale apetitului, Malnutriție, Hipertrigliceridemie,	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Insomnie, Depresie	Confuzie, Atac de panică, Dispoziție depresivă, Scăderea libido-ului	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	-	Cefalee, Letargie, Amețeli, Parestezie, Disgeuzie	Afazie, Tulburări de memorie, Ataxie, Sincopă, Tulburări de echilibru, Tulburări senzoriale, Neuropatie periferică	Leucoencefalopatie toxică (foarte rară)
<i>Tulburări oculare</i>	-	Creșterea secreției lacrimale, Conjunctivită, Iritație la nivelul ochilor	Reducerea acuității vizuale, Diplopie	Stenoza canalului lacrimal (rară), tulburări la nivelul corneei (rare), keratită (rară), keratită punctată (rară)

КОПІЯ ВІРНА

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	-	Vertij, Durere la nivelul urechilor	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	-	Angină instabilă, Angină pectorală, Ischemie miocardică/ infarct miocardic, Fibrilație atrială, Aritmie, Tahicardie, Tahicardie sinusală, Palpitații	Fibrilație ventriculară (rară), Prolungirea intervalului QT (rară), Torsada vârfurilor (rară), Bradicardie (rară), Vasospasm (rar)
<i>Tulburări vasculare</i>	-	Tromboflebită	Tromboză venoasă profundă, Hipertensiune arterială, Peteșii, Hipotensiune arterială, Bufeuri, Răcirea extremităților	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	-	Dispnee, Epistaxis, Tuse, Rinoree	Embolism pulmonar, Pneumotorax, Hemoptizie, Astm, Dispnee de efort	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Diaree, Vărsături, Greață, Stomatită, Durere abdominală	Hemoragie gastro-intestinală, Constipație, Durere la nivelul abdomenului superior, Dispepsie, Flatulență, Uscăciunea gurii	Obstrucție intestinală, Ascită, Enterită, Gastrită, Disfagie Durere la nivelul abdomenului inferior, Esofagită, Disconfort abdominal, Tulburare de reflux gastro-esofagian, Colită, Scaune hemoragice	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	-	Hiperbilirubinemie, Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Icter	Insuficiență hepatică (rară), hepatită colestatică (rară)

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Mai puțin frecvente <i>Severe și/sau care pot pune viața în pericol (grad 3-4) sau care sunt considerate relevante clinic</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Sindrom de eritrodizestezi e palmo-plantară **	Erupție cutanată, Alopecie, Eritem Xerodermie, Prurit Hiperpigmentare cutanată, Erupție cutanată maculară, Descuamarea pielii, Dermatită, Tulburări de pigmentare, Afecțiuni ale unghiilor	Vezicule, ulcer cutanat, Erupție cutanată tranzitorie, Urticarie, Reacții de fotosensibilitate, Eritem palmar, Inflamație la nivelul feței, Purpură, Reactivarea sindromului post-iradiere	Lupus eritematos cutanat (rar), Reacții adverse cutanate severe precum sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rare) (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	-	Durere la nivelul extremităților, Dureri de spate, Artralgi	Inflamație la nivelul articulațiilor, Durere osoasă, Dureri faciale, Rigiditate musculo-scheletică, Slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	-	-	Hidronefroză, Incontinență urinară, Hematurie, Nicturie, Creșterea creatininei sanguine	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	-	-	Hemoragie vaginală	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate, Astenie	Febră, Edem periferic, Stare generală de rău, Durere toracică non-cardiacă	Edem, Frisoane, Sindrom pseudo-gripal, Rigiditate, Creșterea temperaturii corpului	

** Pe baza experienței de după punerea pe piață, sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară persistent sau sever poate conduce în cele din urmă la dispariția amprentelor digitale (vezi pct.4.4).

Capecitabina în terapie asociată

Tabelul 6 enumeră RA asociate cu utilizarea capecitabinei în asociere cu diferite scheme de chimioterapie în indicații multiple, pe baza datelor de siguranță de la peste 1400 pacienți. RA au fost adăugate la grupa de frecvență corespunzătoare (foarte frecvente sau frecvente), în funcție de cea mai mare incidență observată în oricare dintre studiile clinice majore, și au fost adăugate numai în cazul în care s-au observat a fi **în plus** față de cele raportate pentru capecitabină în monoterapie sau într-o **grupă superioară de frecvență** comparativ cu capecitabina în monoterapie (vezi Tabelul 5). RA mai puțin frecvente raportate pentru terapia asociată cu capecitabină sunt similare cu RA raportate pentru capecitabină în monoterapie sau raportate pentru medicamentul de asociat în monoterapie (în literatură și/sau în Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv).

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Unele RA sunt reacții observate frecvent cu medicamentul de asociat (de exemplu neuropatie senzorială periferică cu docetaxel sau oxaliplatină, hipertensiune arterială observată cu bevacizumab); cu toate acestea, nu poate fi exclusă o exacerbare în cazul terapiei cu capecitabină.

Tabelul 6 Rezumatul RA raportate la pacienții tratați cu capecitabină în asociere, în plus față de cele observate cu capecitabină monoterapie sau raportate într-o grupă superioară de frecvență comparativ cu capecitabină monoterapie

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Infecții și infestări</i>	-	Herpes zoster, Infecții ale tractului urinar, Candidoză orală, Infecții ale tractului respirator superior, Rinite, Gripă, *Infecții, Herpes oral	
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	*Neutropenie, *Leucopenie, *Anemie, *Febră neutropenică, Trombocitopenie	Supresie medulară, *Neutropenie febrilă	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	-	Hipersensibilitate	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scăderea apetitului alimentar	Hipokalemie, Hiponatremie, Hipomagnezemie, Hipocalcemie, Hiperglicemie	
<i>Tulburări psihice</i>	-	Tulburări de somn, Anxietate	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Parestezie, Disestezie, Neuropatie periferică, Neuropatie periferică senzorială, Disgeuzie, Cefalee	Neurotoxicitate, Tremor, Nevralgie, Reacție de hipersensibilitate, Hipoestezie	
<i>Tulburări oculare</i>	Creșterea secreției lacrimale	Tulburări vizuale, Xeroftalmie, Durere la nivelul ochilor, Tulburări ale vederii, Vedere încețoșată	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	-	Tinitus, Hipoacuzie	
<i>Tulburări cardiace</i>	-	Fibrilație atrială, Ischemie miocardică/infarct	
<i>Tulburări vasculare</i>	Edemul membrelor inferioare, Hipertensiune arterială, *Embolism și tromboze	Eritem facial, Hipotensiune arterială, Crize hipertensive, Bufeuri, Flebită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Durere în gât, Disestezie faringiană	Singultus, Durere faringo-laringiană, Disfonie	

Aparate și sisteme	Foarte frecvente <i>Toate gradele</i>	Frecvente <i>Toate gradele</i>	Rare/Foarte rare (din experiența ulterioară punerii pe piață)
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Constipație, Dispepsie	Hemoragie gastro-intestinală superioară, Ulcerație la nivelul cavității bucale, Gastrită, Meteorism abdominal, Boală de reflux gastro-esofagian, Durere bucală, Disfagie, Hemoragie rectală, Durere la nivelul abdomenului inferior, Disestezie orală, Parestezie orală, Hipoestezie orală, Disconfort abdominal	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	-	Funcție hepatică anormală	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Alopecie, Afecțiuni ale unghiilor	Hiperhidroză, Erupție cutanată eritematoasă, Urticarie, Transpirații nocturne	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie, Artralgie, Durere la nivelul extremităților	Durere la nivelul articulațiilor, Spasme musculare, Trismus, Slăbiciune musculară	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	-	Hematurie, Proteinurie, Scăderea clearance-ului renal al creatininei, Disurie	Insuficiență renală acută apărută ca o consecință a deshidratării (rară)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră, Slăbiciune, +Letargie, Intoleranță la căldură	Inflamația mucoaselor, Durere la nivelul membrelor, Durere, Frisoane, Durere toracică, Boală pseudo-gripală, +Febră, Reacție asociată perfuziei, Reacție la locul de injectare, Durere la locul perfuziei, Durere la locul de injectare	
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	-	Contuzii	

+ Pentru fiecare termen, numărătoarea frecvenței s-a bazat pe RA de toate gradele. Pentru termenii marcați cu un „+”, numărătoarea frecvenței s-a bazat pe RA de grad 3-4. RA au fost adăugate în funcție de cea mai mare incidență observată în oricare dintre studiile clinice majore privind asocierea terapeutică.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom mână-picior (SMP, vezi pct. 4.4):

Pentru doza de capecitabină de 1250 mg/m² de două ori pe zi în zilele 1 până la 14 la intervale de 3 săptămâni, s-a observat o frecvență de 53% până la 60% de SMP de toate gradele în studiile cu capecitabină în monoterapie (conținând studiile de terapie adjuvantă în cancerul de colon, tratamentul cancerului colorectal metastazat și tratamentul cancerului mamar) și o frecvență de 63% a fost observată în brațul capecitabină/docetaxel pentru tratamentul cancerului mamar metastazat. Pentru doza de capecitabină de 1000 mg/m² de două ori pe zi în zilele 1 până la 14 la intervale de 3 săptămâni, s-a observat o frecvență de 22% până la 30% de SMP de toate gradele în cazul terapiei asociate cu capecitabină.

O meta-analiză a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate în multiple indicații (cancer de colon, colorectal, gastric sau mamar) a arătat că SMP (de toate gradele) a apărut la 2066 (43%) pacienți după un timp median de 239 zile [I¹ 95% 201, 288] de la începerea tratamentului cu capecitabină. În toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc crescut de dezvoltare a SMP: doză inițială crescută de capecitabină (gram), doză cumulativă scăzută de capecitabină (0,1*kg), intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni, durată crescută a tratamentului din studiu (săptămâni), vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani), sexul feminin și statusul bun al performanței ECOG la momentul inițial (0 comparativ cu ≥1).

Diaree (vezi pct. 4.4):

Capecitabina poate determina apariția diareei, care a fost observată la până la 50% dintre pacienți.

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc crescut de dezvoltare a diareei: doză inițială crescută de capecitabină (gram), durată crescută a tratamentului din studiu (săptămâni), vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani) și sexul feminin. Următoarele covariabile au fost semnificativ statistic asociate cu un risc scăzut de dezvoltare a diareei: doză cumulativă scăzută de capecitabină (0,1*kg) și intensitate crescută a dozei relative în primele șase săptămâni.

Cardiotoxicitate (vezi pct. 4.4):

Suplimentar RA descrise în Tabelele 4 și 5, următoarele RA cu o incidență mai mică de 0, 1%, au fost asociate cu utilizarea monoterapiei cu capecitabină, pe baza analizei globale a datelor de siguranță clinică din 7 studii clinice care au inclus 949 pacienți (2 studii clinice de fază III și 5 de fază II în cancerul colorectal metastazat și în cancerul mamar metastazat): cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, moarte subită și extrasistole ventriculare.

Encefalopatie:

Suplimentar RA descrise în Tabelele 4 și 5, și pe baza analizei globale de mai sus din datele de siguranță clinică din 7 studii clinice, encefalopatia a fost, de asemenea, asociată cu utilizarea monoterapiei cu capecitabină, cu o incidență mai mică de 0, 1%.

Expunerea la comprimate zdrobite sau tăiate de capecitabină:

În cazul expunerii la comprimate zdrobite sau tăiate de capecitabină, au fost raportate următoarele reacții adverse: iritație oculară, inflamație oculară, erupție cutanată tranzitorie, cefalee, parestezie, diaree, greață, iritație gastrică și vărsături.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2):

O analiză a datelor de siguranță la pacienții cu vârstă ≥60 ani tratați cu capecitabină în monoterapie și o analiză a pacienților tratați cu terapie asociată de capecitabină plus docetaxel, a arătat o creștere în incidența reacțiilor adverse la tratament de grad 3 și 4 și a reacțiilor adverse grave la tratament, comparativ cu pacienții cu vârstă <60 de ani. De asemenea, pacienții cu vârstă ≥60 ani tratați cu capecitabină plus docetaxel s-au retras mai timpuriu din tratament datorită reacțiilor adverse, comparativ cu pacienții cu vârstă <60 ani.

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, vârstă crescută (cu creșteri de 10 ani) a fost semnificativ statistic asociată cu un risc crescut de dezvoltare a SMP și diaree și cu un risc scăzut de dezvoltare a neutropeniei.

Sex

Rezultatele unei meta-analize a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină au arătat că în toate studiile în care s-a administrat asocierea terapeutică, sexul feminin a fost semnificativ statistic asociat cu un risc crescut de dezvoltare a SMP și diaree și cu un risc scăzut de dezvoltare a neutropeniei.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2):

O analiză a datelor de siguranță la pacienții tratați cu capecitabină în monoterapie (cancer colorectal) cu insuficiență renală inițială a arătat o creștere în incidența reacțiilor adverse la tratament de grad 3 și 4 comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (36% la pacienții fără insuficiență renală n=268, comparativ cu 41% în ușoară n=257, respectiv 54% în moderată n=59) (vezi pct. 5.2). Pacienții cu alterarea moderată a funcției renale prezintă o rată crescută a scăderii dozei (44%) comparativ cu 33% și 32% la pacienții fără sau cu insuficiență renală ușoară, și o creștere a retragerilor timpurii din tratament (21% retrageri în timpul primelor două cicluri) comparativ cu 5% și 8% la pacienții fără sau cu insuficiență renală ușoară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Manifestările supradozajului acut includ greață, vărsături, diaree, mucozită, iritații și sângerări la nivelul tractului gastro-intestinal, deprimarea măduvei osoase. Tratamentul supradozajului include intervenții terapeutice și de susținere obișnuite, având scopul de a corecta manifestările clinice prezente și de a preveni posibilele complicații ale acestora.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, antimetaboliți, analogi ai bazelor pirimidinice, codul ATC: L01BC06

Capecitabina este un carbat de fluoropirimidină necitotoxic care, administrat oral, acționează ca un precursor al fracțiunii 5-fluorouracil (5-FU) citotoxice. Capecitabina este activată prin intermediul câtorva etape enzimatică (vezi pct. 5.2). Enzima implicată în ultima etapă de transformare în 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase) se găsește în țesuturile tumorale, dar și în țesuturile normale, obișnuit la o valoare scăzută. În cazul modelelor de cancer xenogrefă la om, capecitabina a demonstrat un efect sinergic în asociere cu docetaxel, care poate fi în legătură cu creșterea valorii timidin-fosforilazei de către docetaxel.

Există dovezi că metabolismul 5-FU pe cale anabolică blochează reacția de metilare a acidului dezoxiuridilic în acidul timidilic, interferând consecutiv sinteza acidului dezoxiribonucleic (ADN). Incorporarea 5-FU duce, de asemenea, la inhibarea sintezei de ARN și proteine. Deoarece ADN și ARN sunt esențiale pentru diviziunea și creșterea celulară, 5-FU poate determina o deficiență de timidină, care provoacă creștere dezechilibrată și moartea celulelor. Efectele lipsei de ADN și ARN

sunt mai evidente asupra acelor celule care proliferază mai rapid și care metabolizează 5-FU cu viteză mai mare.

Cancer colorectal și de colon:

Monoterapia cu capecitabină în tratamentul adjuvant al cancerului de colon

Datele dintr-un studiu clinic controlat, de fază III, multicentric, randomizat, efectuat la pacienții cu cancer de colon stadiul III (Duke C) susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer de colon (studiul XACT; M66001). În acest studiu, 1987 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză și administrate în cicluri de trei săptămâni, timp de 24 săptămâni) sau 5-FU și leucovorin (schema Mayo: leucovorin 20 mg/m² intravenos urmat de 5-FU 425 mg/m² în bolus intravenos în zilele 1 până la 5 la intervale de 28 zile, timp de 24 săptămâni). Capecitabina a fost cel puțin echivalentă cu 5FU/LV intravenos în ceea ce privește perioada de supraviețuire fără semne de boală în populația din protocol (rata de risc 0,92; ÎI 95% 0,80-1,06). În toată populația randomizată, testele pentru diferențele dintre capecitabină și 5FU/LV privind supraviețuirea fără semne de boală și supraviețuirea generală au arătat rate de risc de 0,88 (ÎI 95% 0,77-1,01; p=0,068), respectiv de 0,86 (ÎI 95% 0,74-1,01, p=0,060). Valoarea mediană a perioadei de urmărire la momentul analizei a fost de 6,9 ani. Într-o analiză Cox multivariabilă, pre-planificată, a fost demonstrată superioritatea capecitabinei comparativ cu 5-FU/LV administrat în bolus. Următorii factori au fost pre-specificați în planul de analiză statistică pentru includerea în model: vârsta, perioada de timp de la intervenția chirurgicală până la randomizare, sex, valorile inițiale CEA, prezența inițială a ganglionilor limfatici și țara. S-a demonstrat superioritatea capecitabinei față de 5-FU/LV în ceea ce privește supraviețuirea fără manifestări de boală, în toată populația randomizată (rata de risc 0,849; ÎI 95% 0,739 - 0,976; p = 0,0212), precum și pentru supraviețuirea generală (rata de risc 0,828; ÎI 95% 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Terapia adjuvantă asociată în cancerul de colon

Datele rezultate în urma unui studiu clinic controlat, de fază 3, multicentric, randomizat, efectuat la pacienți cu neoplasm de colon stadiul III (Duke C) susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină (XELOX) în tratamentul adjuvant al pacienților cu neoplasm de colon (studiul NO16968). În acest cadru acestui studiu clinic, 944 de pacienți au fost repartizați prin randomizare în cicluri cu durata de 3 săptămâni, timp de 24 de săptămâni în grupul de tratament cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de o săptămână de pauză) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/m² perfuzie intravenoasă cu durata de peste 2 ore, în ziua 1 a fiecărui ciclu de 3 săptămâni); 942 de pacienți au fost repartizați prin randomizare în grupul de tratament cu leucovorin și 5-FU în bolus. În urma analizei primare a DFS (supraviețuirea fără semne de boală) în populația tip ITT, s-a demonstrat că XELOX este semnificativ superior față de 5-FU/LV (RR=0,80; ÎI 95% = [0,69; 0,93]; p=0,0045). Rata DFS la 3 ani a fost de 71% pentru XELOX comparativ cu 67% pentru 5-FU/LV. Analiza criteriului final secundar de evaluare al RFS (supraviețuirea fără progresia bolii) susține aceste rezultate prin o RR de 0,78 (ÎI 95% = [0,67; 0,92]; p=0,0024) pentru XELOX comparativ cu 5-FU/LV. XELOX a demonstrat o tendință superioară a SG cu o RR de 0,87 (ÎI 95% = [0,72; 1,05]; p=0,1486) care se traduce prin scăderea cu 13% a riscului de deces. Rata SG la 5 ani a fost de 78% pentru XELOX comparativ cu 74% pentru 5-FU/LV. Datele privind eficacitatea au fost obținute în urma monitorizării pentru un timp median de observație de 59 de luni pentru SG și de 57 de luni pentru DFS. Rata retragerilor din studiu datorită evenimentelor adverse a fost mai crescută în brațul de tratament cu XELOX în asociere (21%) comparativ cu brațul de tratament cu 5-FU/LV (9%) în monoterapie la populația tip ITT.

Monoterapia cu capecitabină în cancerul colorectal metastazat

Datele obținute în două studii multicentrice, randomizate, controlate, de fază III, cu protocol identic (SO14695; SO14796), susțin utilizarea capecitabinei ca tratament de primă linie al cancerului colorectal metastazat. În aceste studii 603 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o

săptămână de pauză, în cicluri de 3 săptămâni). 604 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu 5-FU și leucovorin (schema Mayo: 20 mg/m² leucovorin intravenos, urmate de 425 mg/m² 5-FU în bolus intravenos, în zilele 1 până la 5, la intervale de 28 zile). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 25,7% (capecitabină) comparativ cu 16,7% (schema Mayo); p<0,0002. Valoarea mediană a timpului până la progresie a fost de 140 zile (capecitabină) comparativ cu 144 zile (schema Mayo). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 392 zile (capecitabină), față de 391 zile (schema Mayo). În prezent, nu există date comparative privind monoterapia cu capecitabină în cancerul colorectal față de asocierile terapeutice de primă linie.

Terapie asociată de primă linie în tratamentul cancerului colorectal metastazat

Datele din studiul clinic (NO16966) de fază III, multicentric, randomizat, controlat, susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină sau în asociere cu oxaliplatină și bevacizumab pentru tratamentul de primă linie în cancerul colorectal metastazat. Studiul a avut două părți: o parte inițială cu 2 brațe, în care 634 pacienți au fost repartizați prin randomizare în două grupuri diferite de tratament, incluzând XELOX sau FOLFOX-4 și, consecutiv, o parte factorială 2x2 în care 1401 pacienți au fost repartizați prin randomizare în patru grupuri diferite de tratament, incluzând XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab și FOLFOX-4 plus bevacizumab. Vezi Tabelul 7 pentru schemele terapeutice.

Tabelul 7 Schemele terapeutice în studiul clinic NO 16966 (mCRC)

	Tratament	Doza inițială	Mod de administrare
FOLFOX-4 sau FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatină	85 mg/m ² i.v. 2 ore	Oxaliplatină în Ziua 1, la intervale de 2 săptămâni
	Leucovorin	200 mg/m ² i.v. 2 ore	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² bolus i.v., urmate de 600 mg/m ² i.v. 22 ore	Leucovorin în Ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni
	Placebo sau Bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 minute	5-fluorouracil bolus/perfuzie i.v., fiecare în Ziua 1 și 2, la intervale de 2 săptămâni
XELOX sau XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatină	130 mg/m ² i.v. 2 ore	Oxaliplatină în Ziua 1, la intervale de 3 săptămâni
	Capecitabină	1000 mg/m ² administrare orală de două ori pe zi	
	Placebo sau Bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 minute	Capecitabină administrată oral de două ori pe zi timp de 2 săptămâni (urmată de 1 săptămână pauză de tratament)
5-Fluorouracil: injecție în bolus i.v. imediat după leucovorin			

În cadrul comparației generale a fost demonstrată non-inferioritatea brațului care conține XELOX, comparativ cu brațul care conține FOLFOX-4, exprimată în termenii supraviețuirii fără progresie, în cazul populației de pacienți eligibili și populației tip intenție de tratament (vezi Tabelul 8). Rezultatele arată că asocierea XELOX este echivalentă cu asocierea FOLFOX-4 în ceea ce privește supraviețuirea generală (vezi Tabelul 8). O comparație a asocierii XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab a fost o analiză exploratorie pre-specificată. Această comparație desfășurată în subgrupul de tratament a arătat că asocierea XELOX plus bevacizumab a fost similară cu asocierea FOLFOX-4 plus bevacizumab, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (rata de risc 1,01; Î 97,5% 0,84 - 1,22). Valoarea mediană a perioadei de urmărire în momentul analizei primare în populația tip intenție de tratament a fost de 1,5 ani; datele provenite din analiza unui an suplimentar de urmărire sunt, de asemenea, incluse în Tabelul 8. Cu toate acestea, analiza SFP în timpul tratamentului nu a confirmat rezultatele analizei privind SFP generală și SG: rata de risc pentru XELOX comparativ cu FOLFOX-4 a fost de 1,24 cu Î 97,5% 1,07 - 1,44. Deși analizele de sensibilitate arată că diferențele dintre

schemele terapeutice și dintre momentele evaluării tumorii influențează analiza SFP în timpul tratamentului, o explicație completă pentru acest rezultat nu a fost găsită.

Tabelul 8 Rezultatele principale privind eficacitatea din analiza non-inferiorității studiului clinic NO16966

ANALIZA PRIMARĂ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametru: Supraviețuirea generală			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
1 AN SUPLIMENTAR DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (Î 97,5%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametru: Supraviețuirea generală			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP= populația de pacienți eligibili; **ITT= populație tip intenție de tratament

Într-un studiu clinic de fază III, randomizat, controlat (CAIRO) a fost studiat efectul utilizării capecitabinei, la o doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastazat. Au fost randomizați 820 de pacienți pentru a li se administra, fie tratament secvențial (n=410), fie tratament asociat (n=410). Tratamentul secvențial constă în tratament de primă linie cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile), tratament de linia a doua cu irinotecan (350 mg/m² în ziua 1) și tratament de linia a treia cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Tratamentul asociat constă în tratament de primă linie cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) în asociere cu irinotecan (250 mg/m² în ziua 1) (XELIRI) și tratament de linia a doua cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile) plus oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Toate ciclurile de tratament au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie pentru populația tip intenție de tratament, pentru tratamentul de primă linie cu capecitabină în monoterapie a fost de 5,8 luni (Î 95% 5,1 - 6,2 luni) și pentru XELIRI a fost de 7,8 luni (Î 95% 7,0 - 8,3 luni; p=0,0002). Totuși, aceasta a fost asociată cu o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale și a neutropeniei în timpul tratamentului de primă linie cu XELIRI (26% și 11% pentru XELIRI, respectiv pentru tratamentul de primă linie cu capecitabină).

XELIRI a fost comparat cu 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) în trei studii clinice randomizate, la pacienți cu cancer colorectal metastazat. Schemele de tratament XELIRI au inclus capecitabină 1000 mg/m² de două ori pe zi, în zilele 1 până la 14 dintr-un ciclu de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan 250 mg/m² în ziua 1. În cadrul celui mai mare studiu clinic (BICC-C), pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tratament deschis FOLFIRI (n=144), 5-FU (mIFL) în bolus (n=145) sau XELIRI (n=141) și

au fost randomizați suplimentar pentru a li se administra tratament dublu-orb cu celecoxib sau cu placebo. Valoarea mediană a SFP a fost de 7,6 luni pentru FOLFIRI, 5,9 luni pentru mIFL ($p=0,004$ atunci când a fost comparat cu FOLFIRI) și de 5,8 luni pentru XELIRI ($p=0,015$). Valoarea mediană a SG a fost de 23,1 luni pentru FOLFIRI, 17,6 luni pentru mIFL ($p=0,09$) și de 18,9 luni pentru XELIRI ($p=0,27$). Pacienții tratați cu XELIRI au prezentat o toxicitate excesivă la nivel gastro-intestinal, comparativ cu FOLFIRI (diaree 48% și 14% pentru XELIRI, respectiv pentru FOLFIRI).

În studiul clinic EORTC, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tratament deschis cu FOLFIRI ($n=41$) sau XELIRI ($n=44$) și au fost randomizați suplimentar pentru a li se administra tratament dublu-orb cu celecoxib sau cu placebo. Valorile mediane ale perioadelor de SFP și de supraviețuire generală (SG) au fost mai mici în cazul XELIRI comparativ cu FOLFIRI (SFP 5,9 comparativ cu 9,6 luni și SG 14,8 comparativ cu 19,9 luni) și, în plus, au fost raportate incidențe excesiv de mari ale diareei la pacienții cărora li s-a administrat schema terapeutică cu XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

În studiul publicat de Skof et al., pacienții au fost randomizați pentru a li se administra FOLFIRI sau XELIRI. Rata generală de răspuns a fost de 49% în brațul cu XELIRI și de 48% în brațul cu FOLFIRI ($p=0,76$). La finalul tratamentului, 37% dintre pacienții din brațul cu XELIRI și 26% dintre cei din brațul cu FOLFIRI nu au prezentat nicio dovadă a prezenței bolii ($p=0,56$). Toxicitatea a fost similară în cazul celor două tipuri de tratament, cu excepția neutropeniei, care a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu FOLFIRI.

Monatgnani et al. a utilizat rezultatele din cele trei studii clinice menționate mai sus pentru a furniza o analiză globală a studiilor randomizate care au avut ca scop compararea schemelor de tratament FOLFIRI și XELIRI în tratamentul CRCm. O reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii a fost asociată tratamentului FOLFIRI (RR, 0,76; Î 95%, 0,62-0,95; $P < 0,01$), datorată parțial toleranței scăzute la schemele de tratament XELIRI utilizate.

Datele dintr-un studiu clinic randomizat (Souglakos et al., 2012) care a avut drept scop compararea FOLFIRI + bevacizumab cu XELIRI + bevacizumab, nu au arătat diferențe semnificative între tratamente în ceea ce privește SFP sau SG. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra FOLFIRI plus bevacizumab (Brațul-A, $n=167$) sau XELIRI plus bevacizumab (Brațul-B, $n=166$). Pentru Brațul B, schema terapeutică XELIRI a utilizat capecitabină 1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile + irinotecan 250 mg/m² în ziua 1. Valorile mediane ale supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) au fost de 10,0 și de 8,9 luni; $p=0,64$, ale supraviețuirii generale de 25,7 și 27,5 luni; $p=0,55$ și ale ratelor de răspuns de 45,5% și 39,8%; $p=0,32$ pentru FOLFIRI-Bev, respectiv pentru XELIRI-Bev. La pacienții tratați cu XELIRI + bevacizumab a fost raportată o incidență semnificativ mai mare de diaree, neutropenie febrilă și de reacții adverse cutanate de tip mână-picior, cu întâzieri ale administrării tratamentului, reduceri ale dozelor și întreruperi ale tratamentului semnificativ crescute comparativ cu pacienții tratați cu FOLFIRI + bevacizumab.

Datele provenite dintr-un studiu clinic de fază II randomizat, controlat, multicentric (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei cu o doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni, administrată la interval de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan și bevacizumab, pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastazat. 120 de pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru a li se administra o schemă de tratament XELIRI modificată, : capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), irinotecan (200 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 30 de minute, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durata de 30 până la 90 de minute, în ziua 1 la interval de 3 săptămâni); 127 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 2 ore, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durata de 30 până la 90 de minute, în ziua 1, la interval de 3 săptămâni). După o perioadă medie de urmărire a populației din studiul clinic de 26,2 luni, răspunsurile la tratament au fost cele prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 9 Rezultatele principale privind eficacitatea din studiul clinic AIO KRK

	<i>XELOX + bevacizumab</i> (ITT: N=127)	<i>XELIRI modificat + bevacizumab</i> (ITT: N= 120)	<i>Risc relativ</i> <i>IÎ 95%</i> <i>Valoare p</i>
Supraviețuire fără progresie a bolii după 6 luni			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>IÎ 95%</i>	69 - 84%	77 - 90%	
Valoare mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii			
<i>ITT</i>	10,4 luni	12,1 luni	0,93
<i>IÎ 95%</i>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 p=0,30
Valoare mediană a supraviețuirii generale			
<i>ITT</i>	24,4 luni	25,5 luni	0,90
<i>IÎ 95%</i>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 p=0,45

Terapie asociată în tratamentul de linia a doua în cancerul colorectal metastazat

Datele din studiul clinic (NO16967) de fază III, randomizat, controlat, multicentric, susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu oxaliplatină pentru tratamentul de linia a doua în cancerul colorectal metastazat.

În acest studiu, 627 pacienți cu carcinom colorectal metastazat, cărora li s-a administrat anterior tratament cu irinotecan în asociere cu o schemă terapeutică cu fluoropirimidine ca terapie de primă linie, au fost repartizați prin randomizare pentru tratament cu XELOX sau FOLFOX-4. Pentru schema de administrare pentru XELOX sau FOLFOX-4 (fără asocierea cu placebo sau bevacizumab), vezi Tabelul 7. S-a demonstrat că XELOX nu este inferior față de FOLFOX-4, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie în populația per-protocol și în populația tip intenție de tratament (vezi Tabelul 10). Rezultatele arată că pentru supraviețuirea generală, asocierea XELOX este echivalentă cu asocierea FOLFOX-4 (vezi Tabelul 10). Valoarea mediană a perioadei de urmărire în momentul analizei principale în populația tip intenție de tratament a fost de 2,1 ani; datele provenite din analiza a 6 luni suplimentare de urmărire sunt, de asemenea, incluse în Tabelul 10.

Tabelul 10 Rezultatele principale privind eficacitatea din analiza non-inferiorității studiului clinic NO16967

ANALIZA PRIMARĂ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (IÎ 95%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPP	154		1,03 (0,87;
ITT	144	168	1,24)
		146	0,97 (0,83;
			1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP	388	401	1,07 (0,88;
ITT	363	382	1,31)
			1,03 (0,87;
			1,23)
6 LUNI SUPLIMENTARE DE URMĂRIRE			
Populație	Valoarea mediană a timpului până la eveniment (zile)		RR (IÎ 95%)
Parametru: Supraviețuirea fără progresie			
PPP	154	166	1,04 (0,87;
ITT	143	146	1,24)
			0,97 (0,83;

			1,14)
Parametru: Supraviețuirea generală			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
ITT	363	382	1,27)
			1,02 (0,86;
			1,21)

*PPP= populație per-protocol; **ITT= populație tip intenție de tratament

Cancer gastric avansat:

Datele dintr-un studiu clinic controlat, de fază III, randomizat, multicentric, efectuat la pacienții cu cancer gastric avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat (ML 17032). În acest studiu, 160 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 7 zile de pauză) și cisplatină (80 mg/m² perfuzie cu durata de 2 ore, la fiecare 3 săptămâni). În total, 156 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru tratamentul cu 5-FU (800 mg/m² pe zi, perfuzie continuă, în zilele 1 până la 5, la fiecare 3 săptămâni) și cisplatină (80 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 2 ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni). Capecitabina în asociere cu cisplatină nu a fost inferioară asocierii 5-FU cu cisplatină în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie în analiza per protocol (raport de risc 0,81; Î 95% 0,63-1,04). Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie a fost de 5,6 luni (capecitabină +cisplatină) versus 5,0 luni (5-FU+cisplatină). Raportul de risc pentru durata supraviețuirii (supraviețuirea generală) a fost similar cu raportul de risc pentru supraviețuirea fără progresie (raport de risc 0,85; Î 95% 0,64-1,13). Durata mediană a supraviețuirii a fost de 10,5 luni (capecitabină +cisplatină) versus 9,3 luni (5-FU+cisplatină).

Datele dintr-un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, ce compară capecitabina cu 5-FU și oxaliplatină cu cisplatină la pacienții cu cancer gastric avansat susțin utilizarea capecitabinei în tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer gastric avansat (REAL-2). În acest studiu, 1002 pacienți au fost repartizați prin randomizare, după o schemă factorială 2x2, într-unul din următoarele 4 brațe:

- ECF: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și 5-FU (200 mg/m² administrată zilnic în perfuzie intravenoasă continuă, printr-o linie centrală).
- ECX: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), cisplatină (60 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină (625 mg/m², de două ori pe zi, administrată continuu).
- EOF: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și 5-FU(200 mg/m² administrat zilnic în perfuzie intravenoasă continuă, printr-o linie centrală).
- EOX: epirubicină (50 mg/m² în bolus intravenos, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de două ore, în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni) și capecitabină (625 mg/m², de două ori pe zi, administrată continuu).

Analizele de eficacitate primare ale populației per protocol, au demonstrat o non-inferioritate a supraviețuirii generale pentru schemele terapeutice cu capecitabina versus schemele terapeutice cu 5-FU (raport de risc 0,86; Î 95% 0,75 - 0,99) și pentru schemele terapeutice cu oxaliplatină versus schemele terapeutice cu cisplatină (raport de risc 0,92; Î 95% 0,80 - 1,05). Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 10,9 luni pentru schemele terapeutice cu capecitabina și 9,6 luni pentru schemele terapeutice cu 5-FU. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 10,0 luni pentru schemele terapeutice cu cisplatină și de 10,4 luni pentru schemele terapeutice cu oxaliplatină.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Capecitabina a fost, de asemenea, utilizată în asociere cu oxaliplatină pentru tratamentul pacienților cu cancer gastric avansat. Studiile efectuate cu capecitabină în monoterapie au arătat că aceasta prezintă activitate în cancerul gastric avansat.

Cancer de colon, colorectal și gastric avansat: meta-analiză

O meta-analiză efectuată pentru șase studii clinice (studiile SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) susțin înlocuirea 5-FU cu capecitabină în monoterapie și terapie asociată în cancerul gastro-intestinal. Analiza completă include 3097 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 3074 pacienți cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU.

Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire generală a fost de 703 zile (ÎI 95%: 671; 745) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin capecitabină și 683 zile (ÎI 95%: 646; 715) la pacienții cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin 5-FU. Rata de risc pentru supraviețuirea generală a fost de 0,94 (ÎI 95%: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), ceea ce arată că schemele terapeutice care conțin capecitabină sunt non-inferioare schemelor terapeutice care conțin 5-FU.

Cancer mamar:

Terapia asociată cu capecitabină și docetaxel în cancerul mamar local avansat sau metastazat

Date dintr-un studiu controlat de fază III multicentric, randomizat susțin utilizarea capecitabinei în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienților cu cancer mamar localizat avansat sau metastazat după eșecul chimioterapiei citotoxice, incluzând o antraciclină. În acest studiu, 255 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză și docetaxel 75 mg/m² sub formă de perfuzie intravenoasă de 1 oră la intervale de 3 săptămâni). 256 pacienți au fost randomizați pe tratament cu docetaxel în monoterapie (100 mg/m² sub forma de perfuzie intravenoasă de 1 oră la intervale de 3 săptămâni). Supraviețuirea a fost superioară în brațul de terapie asociată capecitabină + docetaxel ($p=0,0126$). Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 442 zile (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 352 zile (docetaxel în monoterapie). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns în toată populația randomizată (evaluarea investigatorului) a fost de 41,6% (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 29,7% (docetaxel în monoterapie); $p=0,0058$. Timpul până la progresia bolii a fost mai mare în brațul de terapie asociată capecitabină+docetaxel ($p<0,0001$). Valoarea mediană a timpului până la progresie a fost de 186 zile (capecitabină + docetaxel), comparativ cu 128 zile (docetaxel în monoterapie).

Monoterapia cu capecitabină după eșecul chimioterapiei care conține taxani, antracicline și pentru cei la care terapia cu antracicline nu este indicată

Datele din două studii multicentrice de fază II susțin utilizarea monoterapiei cu capecitabină pentru tratamentul pacienților, după eșecul terapiei cu taxani și antracicline sau pentru cei la care terapia cu antracicline nu este indicată. În aceste studii, 236 pacienți au fost tratați cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză). Obiectivul general al studiului, rata de răspuns (evaluarea investigatorului) a fost de 20% (la primul studiu) și 25% (la al doilea studiu). Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 93, respectiv 98 zile. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire a fost de 384 și 373 zile.

Toate indicațiile terapeutice:

O meta-analiză a 14 studii clinice cu date de la peste 4700 pacienți tratați cu capecitabină în monoterapie sau capecitabină în asociere cu diferite scheme chimioterapice utilizate în multiple indicații (cancer de colon, colorectal, gastric sau mamar) a arătat că pacienții tratați cu capecitabină la care a apărut sindromul mână-picior (SMP) au avut o perioadă globală de supraviețuire mai lungă comparativ cu pacienții la care nu a apărut SMP; perioadă mediană globală de supraviețuire de 1100 zile (ÎI 95% 1007;1200), comparativ cu 691 zile (ÎI 95% 638; 754), cu o rată a riscului de 0,61 (ÎI 95% 0,56; 0,66).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține capecitabină la toate subgrupele de copii și adolescenți în adenocarcinomul de colon și rect, adenocarcinomul gastric și carcinomul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica capecitabinei a fost evaluată pentru un interval doze de 502-3514 mg/m² și zi. Parametrii capecitabinei, 5'-dezoxi-5-fluorocitidinei (5'-DFCR) și ai 5'-dezoxi-5-fluorouridinei (5'-DFUR), măsurați în zilele 1 și 14, au fost similari. ASC pentru 5-FU a fost cu 30-35% mai mare în ziua a 14-a. Reducerea dozei de capecitabină determină scăderea expunerii sistemice la 5-FU mai mult decât proporțional cu doza, datorită farmacocineticii neliniare a metabolitului activ.

Absorbție

După administrare orală, capecitabina este absorbită rapid și în proporție mare, după care urmează transformarea în proporție mare în metaboliti, 5'-DFCR și 5'-DFUR. Administrarea cu alimente scade viteza de absorbție a capecitabinei, dar cu consecințe minore asupra ASC a 5'-DFUR și a metabolitului următor, 5-FU. La doza de 1250 mg/m² în ziua a 14-a, administrată după ingerarea de alimente, concentrațiile plasmatice maxime (C_{max} exprimate în μg/ml) ale capecitabinei, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU și FBAL au fost de 4,67; 3,05; 12,1; 0,95, respectiv de 5,46. Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (T_{max} exprimat în ore) a fost de 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 și 3,34. Valorile ASC_{0-∞} exprimate în μg·h/ml au fost de 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 și 36,3.

Distribuție

Studiile *in vitro* asupra plasmii umane au dovedit că legarea de proteine, în special de albumină, pentru capecitabină, 5'-DFCR, 5'-DFUR și 5-FU, se face în proporție de 54%, 10%, 62% și 10%.

Metabolizare

Capecitabina este mai întâi metabolizată de către carboxilesteraza hepatică la 5'-DFCR, care este apoi transformat în 5'-DFUR de către citidin dezaminază, localizată mai ales în ficat și țesuturile tumorale. În continuare, se produce activarea catalitică a 5'-DFUR de către timidin fosforilază (ThyPase). Enzimele implicate în activarea catalitică sunt prezente în țesuturile tumorale dar și în țesuturile normale, deși în mod uzual în cantități mici. Biotransformările enzimatică secvențiale ale capecitabinei la 5-FU realizează concentrații mai mari ale acestuia în țesuturilor tumorale. În cazul tumorilor colorectale, formarea de 5-FU este localizată în mare parte în celulele stromale ale tumorii. După administrarea orală de capecitabină la pacienții cu cancer colorectal, raportul dintre concentrația 5-FU în tumorile colorectale, față de țesuturile adiacente, a fost de 3,2 (într-un interval de la 0,9 la 8,0). Raportul dintre concentrația 5-FU în tumoră și plasmă este de 21,4 (într-un interval de la 3,9 la 59,9; n=8) în timp ce raportul dintre concentrația în țesuturile sănătoase și plasmă este de 8,9 (într-un interval de la 3,0 – 25,8; n=8). Activitatea măsurată a timidin fosforilazei a fost de 4 ori mai mare în tumora colorectală primară, decât în țesutul normal adiacent. Studii imunohistochimice au arătat că timidin fosforilaza este localizată în mare parte în celulele stromale ale tumorii.

5-FU este catabolizat, în continuare, pe calea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD), cu formarea unui metabolit mult mai puțin toxic: dihidro-5-fluorouracil (H₂FU). Dihidropirimidinaza scindează inelul pirimidinic la acid 5-fluoro-ureidopropionic (FUPA). În final, β-ureido-propionaza scindează FUPA la α-fluoro-β-alanină (FBAL), care este eliminată pe cale urinară. Activitatea dihidropirimidin dehidrogenazei (DPD) este etapa limitantă a vitezei biotransformării. Deficiența de DPD poate duce la creșterea toxicității capecitabinei (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2} exprimat în ore) al capecitabinei, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU și FBAL este 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 și 3,23. Capecitabina și metabolizilor săi sunt excretați predominant în urină; 95,5% din doza de capecitabină administrată se regăsește în urină. Eliminarea prin materiile fecale este minimă (2,6%). Metabolitul cel mai important excretat în urină este FBAL, care reprezintă 57% din doza administrată. Aproximativ 3% din doza administrată se excretă în urină în formă netransformată.

Terapia asociată

Studiile de fază I care evaluează efectul capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxel sau paclitaxel și invers nu au arătat nici un efect al capecitabinei asupra farmacocineticii docetaxel sau paclitaxel (C_{\max} și ASC) și niciun efect al docetaxel sau paclitaxel asupra farmacocineticii 5'-DFUR.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză farmacocinetică populațională a fost realizată în urma tratării cu capecitabină a 505 pacienți cu cancer colorectal, cu o doză de 1250 mg/m² de două ori pe zi. S-a constatat că, farmacocinetica 5'-DFUR, 5-FU și FBAL nu este influențată semnificativ statistic de către sex, prezența sau absența metastazelor hepatice la inițierea tratamentului, indicii de performanță Karnofsky, bilirubina totală, albumina serică, ASAT și ALAT.

Pacienți cu insuficiență hepatică cauzată de metastaze hepatice: Un studiu farmacocinetic la pacienți cu cancer care prezintă insuficiență hepatică ușoară până la moderată datorată metastazelor hepatice, a arătat că biodisponibilitatea capecitabinei și expunerea la 5-FU pot crește în comparație cu pacienții fără insuficiență hepatică. Nu există date de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienți cu insuficiență renală: Un studiu farmacocinetic efectuat la pacienții cu cancer care prezintă insuficiență renală ușoară până la severă, a arătat că, farmacocinetica capecitabinei și 5-FU nu este influențată de clearance-ul creatininei. Clearance-ul creatininei influențează expunerea sistemică la 5'-DFUR (ASC crește cu 35% la o scădere a clearance-ului creatininei la 50%) și la FBAL (ASC crește cu 114% la o scădere a clearance-ului creatininei cu 50%). FBAL este un metabolit fără activitate antiproliferativă.

Vârșnici: Conform unei analize farmacocinetice asupra unei populații incluzând pacienți cu un interval larg de vârstă (27 până la 86 ani), dintre care 234 (46%) având 65 ani sau mai mult, vârsta nu influențează farmacocinetica 5'-DFUR și 5-FU. ASC de FBAL crește odată cu vârsta (creșterea vârstei cu 20% duce la creșterea ASC de FBAL cu 15%). Aceasta se datorează, probabil, modificării funcției renale.

Factori dependenți de rasă

După administrarea orală (n=18) a 825 mg/m² capecitabină de două ori pe zi timp de 14 zile, pacienții japonezi au prezentat C_{\max} cu aproximativ 36% mai mic și ASC cu aproximativ 24% mai mic decât pacienții caucazieni (n=22). În cazul FBAL, pacienții japonezi au prezentat C_{\max} cu aproximativ 25% mai mică și ASC cu aproximativ 34% mai mică decât pacienții caucazieni. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este cunoscută. Nu au apărut diferențe semnificative între expunerile la alți metaboliti (5'-DFUR, 5'-DFUR și 5-FU).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate cu doze repetate, administrarea orală zilnică de capecitabină la maimuța cynomolgus și șoareci a produs efecte toxice tipice pentru fluoropirimidine la nivelul tractului gastrointestinal și țesuturilor limfatic și hematopoietic. Aceste fenomene toxice au fost reversibile. La administrarea de capecitabină s-au observat, de asemenea, o toxicitate cutanată, caracterizată prin modificări degenerative/regresive. Capecitabina nu a fost toxică pentru ficat și SNC. În urma administrării intravenoase de capecitabină (100 mg/kg) la maimuța cynomolgus, s-a constatat o toxicitate cardiovasculară (de exemplu prelungirea intervalelor PR și QT); aceasta nu se manifestă la administrarea orală repetată (1379 mg/m² și zi).

Un studiu de carcinogenitate la șoarece, desfășurat timp de 2 ani, nu a evidențiat un potențial cancerigen pentru capecitabină.

În studii standard de fertilitate, la femelele de șoarece cărora li s-a administrat capecitabină s-a observat afectarea fertilității; totuși, acest efect a fost reversibil după o perioadă fără tratament. În plus, în timpul unui studiu de 13 săptămâni, s-au observat modificări atrofice și degenerative ale organelor

de reproducere la șoarecii masculi; totuși, aceste efecte au fost reversibile după o perioadă fără tratament (vezi pct. 4.6).

În studii de embriotoxicitate și teratogenitate desfășurate la șoareci s-a observat o creștere a resorbției fetale și a teratogenității, legate de doză. La maimuță s-au produs avorturi spontane și moarte embrionară la doze mari, dar nu s-a manifestat teratogenitate.

Capecitabina nu a avut efect mutagen *in vitro*, asupra bacteriilor (test Ames) sau asupra celulelor de mamifer (test de mutagenitate pe celule de hamster chinezesc V79/HPRT). Cu toate acestea, ca și alți analogi nucleozidici (de exemplu, 5-FU), capecitabina a avut efect clastogen asupra limfocitelor umane (*in vitro*) și o tendință de pozitivare în testele pe micronucleii din măduva osoasă la șoarece (*in vivo*).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capecitabine Accord 150 mg și 500 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză (E5)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (6cps)
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului:

Lactoză anhidră
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză (E5)
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (6cps)
Talc
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din aluminiu/aluminiu
3 ani

Blistere din PVC/PVdC/aluminiu
27 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere din aluminiu/aluminiu
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Blistere din PVC/PVdC/aluminiu
A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu sau PVC/PVDC/aluminiu în cutii a câte 30, 60 sau 120 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 30, 60 sau 120 comprimate filmate.
Blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/PVdC/aluminiu, a câte 30, 60 sau 120 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 30 x 1, 60 x 1 sau 120 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie să fie respectate procedurile corespunzătoare pentru manipularea în siguranță a medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 aprilie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

UA/19788/01/01
UA/19788/01/02
big 08.12.2022

Amework No.	-	Colours Used
Customer	Accord	Pentone Black
Description	Capecitabine	
Market	PL	
Language	PL	
Size	170 x 550 mm (PIL)	
Min. Font Size	9	
Version No.	12 (Page 1 of 2) (B042)	
Date	17_06_16 (Capecitabine (ACC-PL) PIL)	
Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Capecitabine Accord,
150 mg, tabletki powlekane**
**Capecitabine Accord,
300 mg, tabletki powlekane**
**Capecitabine Accord,
500 mg, tabletki powlekane**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zacyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
• Należy zachować te ulotki, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
• Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
• Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
• Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
• Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym szczególnie ciężkie objawy niepożądane wymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę. (patrz punkt 4).

Spląs treści ulotki:
1. Co to jest lek Capecitabine Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Capecitabine Accord
3. Jak stosować lek Capecitabine Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Capecitabine Accord
6. Zawartość opakowania i informacje

1. Co to jest lek Capecitabine Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Capecitabine Accord jest lekiem należącym do „cytotatyków”, hamujących wzrost komórek nowotworowych. Capecitabine Accord zawiera capecytabine, która sama nie jest lekiem cytostatykiem. Dzięki przemyśle farmaceutycznemu, organizm chorego zmienia się ona w aktywny lek przeciwnowotworowy (wzrost tego związku gromadzi się w tkance guza niż w zdrowych tkankach). Capecitabine Accord stosuje się w celu leczenia raka okrężnicy, odbytnicy, żołądka i piersi. Co więcej, jest ona przyjmowana przez lekarzy w celu zapobiegania nawrotom raka okrężnicy po całkowitej chirurgicznej usunieciu guza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Capecitabine Accord

Kiedy nie przyjmować leku Capecitabine Accord
• Jeśli pacjent ma uczulenie na capecytabine lub (wymienione w punkcie 6), Należy o tym natychmiast poinformować lekarza.
• Jeśli u pacjenta wystąpiły ciężkie reakcje na leczenie fluorouracylowym (np. fluorouracyl).
• Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.
• Jeśli u pacjenta wystąpiły znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi (leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość).
• Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia wątroby lub nerek.
• Jeśli u pacjenta nie stwierdzono aktywności enzymu dehydrogenazy ditydrogenymidynowej (DPD) (całkowity niedobór DPD).
• Jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną, w ramach terapii osyp wirusnej lub półpaśca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Capecitabine Accord należy zdiagnozować porady lekarza lub farmaceuty, jeśli u pacjenta występują:
• jeśli u pacjenta rozpoznano częściowe zmniejszenie aktywności enzymu dehydrogenazy ditydrogenymidynowej (DPD)
• jeśli u członka rodziny pacjenta występuje częściowy lub całkowity niedobór enzymu dehydrogenazy ditydrogenymidynowej (DPD)
• choroby wątroby lub nerek
• lub niedydność występującej choroby serca (np. nieregularne bicie serca), lub bóle w klatce piersiowej, bóle szczyku i pleców na skutek wysiłku fizycznego lub wywołane zaburzeniami przepływu krwi do serca
• choroby mózgu (np. nowotwór z przerzutami do mózgu) lub uszkodzenie nerwów (neuropatia)
• zaburzenia słuchu (w tym widoczne w badaniach krwi)
• cukrzyca
• jeśli z powodu ciężkich nudności i wymiotów pacjent nie jest w stanie przyjąć wody i pokarmów
• biegunka
• odwodnienie
• zaburzenia słuchu jonów we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitycznej, widoczne w badaniach krwi)
• jeśli pacjent miał w przeszłości problemy z oczami, gdyż być może być potrzebna dodatkowa kontrola stanu oczu
• jeśli pacjent ma ciężkie reakcje skórne.

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) niedobór DPD jest chorobą genetyczną, która zazwyczaj nie powoduje żadnych problemów zdrowotnych, dopóki pacjent nie otrzyma niektórych leków. Jeśli pacjent ma niedobór DPD i przyjmuje lek Capecitabine Accord, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wymienionych w punkcie 4 – „Możliwe działania niepożądane”). Zależy się, aby przed rozpoczęciem leczenia wykonać u pacjenta badanie w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedobór DPD. Jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności tego enzymu, nie powinien on być leczony lekiem Capecitabine Accord. Jeśli aktywność tego enzymu jest zmniejszona (częściowy niedobór enzymu), lekarz może przepisać zmniejszoną dawkę leku. Nawet jeśli wynik badania niedoboru DPD jest negatywny, nadal mogą wystąpić ciężkie i zagrażające życiu pacjenta działania niepożądane.

Dzieci i młodzież
Lek Capecitabine Accord nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie podawać leku Capecitabine Accord dzieciom i młodzieży.

Inne leki i Capecitabine Accord
Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to szczególnie ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może wzmocnić lub osłabić jego działanie.

Nie wolno przyjmować brywudyny (lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu półpaśca lub osyp wirusnej) w tym samym czasie co leczenie capecytabiną (w tym w okresie przerw, bez przyjmowania tabletek). Jeśli pacjent przyjmował brywudynę, musi zacząć przyjmować capecytabinę 4 tygodnie po zakończeniu przyjmowania brywudyny zanim zacznie przyjmować capecytabinę (patrz punkt 6). Kiedy nie przyjmować leku Capecitabine Accord.

Należy lekko zachować szczególną ostrożność, jeśli się przyjmują którykolwiek z wymienionych leków:
• leki z powodu dny moczanowej (allopurinol),
• silybujące krzepiwce krwi (kumaryna, warfaryna),
• leki przyjmowane z powodu padaczki lub drgawek (fenytoina),
• lek przeciwnowotworowy (interferon alfa),
• radioterapia i niektóre leki stosowane w leczeniu nowotworów (kwas foliowy, oksaliptan, bevacyzumab, cisplatyna, irynotecan),
• inne leki stosowane w leczeniu niedoboru kwasu foliowego.

Capecitabine Accord z jedzeniem, pićm i alkoholem
Lek Capecitabine Accord powinno się przyjmować nie później niż 30 minut po posiłku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie wolno przyjmować leku Capecitabine Accord w ciąży lub jeśli istnieje podejrzenie ciąży. W okresie leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki i w okresie karmienia. Pacjentki zdolne do zajęcia w ciąży powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki. Pacjentki, których partnerki są zdolne do zajęcia w ciąży, powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn
Lek Capecitabine Accord może wywoływać zawroty głowy, nudności lub uczucie zmęczenia. Dlatego też może on zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli występują zawroty głowy, mdłości lub zmęczenie po przyjęciu leku, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Capecitabine Accord zawiera laktozę
Lek ten zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono zwiększoną u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Capecitabine Accord zawiera sód
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy jest uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Capecitabine Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Capecitabine Accord może być przepisany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych.

Lekarz prowadzący ustala dawkę leku i sposób leczenia odpowiedni dla danego pacjenta. Dawka leku Capecitabine Accord została ustalona na podstawie powierzchni ciała. Te ostatnie oblicza się na podstawie wzrostu i masy ciała. Dawka stosowana z zazwyczaj u dorosłych wynosi 1250 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Oto dwa przykłady: osoba o masie ciała 64 kg i wzrostie 1,64 m ma powierzchnię ciała 1,7 m² w związku z czym powinna przyjmować 4 tabletki po 500 mg i 1 tabletkę 150 mg dwa razy na dobę. Osoba o masie ciała 80 kg i wzrostie 1,80 m ma powierzchnię ciała 2,00 m² i powinna przyjmować 5 tabletek po 500 mg dwa razy na dobę.

Lekarz określa, jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Lekarz może zalecić przyjmowanie kombinacji tabletek zawierających 150 mg i 500 mg leku na każdą dawkę.

• Należy przyjmować tabletki rano i wieczorem zgodnie z zaleceniem lekarza.
• Należy przyjmować tabletki w całości, popijając wodą w ciągu 30 minut po zakończeniu posiłku (niezależnie od rodzaju). Nie należy rozkładać ani przecinać tabletek. Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek Capecitabine Accord w całości, należy powiadomić o tym lekarza.
• Ważne jest, aby cała kuracja została przyjęta zgodnie z zaleceniem lekarza.

Tabletki produktu Capecitabine Accord są zazwyczaj przyjmowane przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa (kiedy nie przyjmuje się żadnych tabletek). Ten 21-dniowy okres nazywa się jednym cyklem leczenia.

W skojarzeniu z innymi lekami zazwyczaj stosowana dawka u osób dorosłych może być szersza od 1250 mg/m² powierzchni ciała, oraz okres przyjmowania tabletek może być różny (np. codziennie, bez przerw). Lekarz określa jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Przyjmując większą niż zalecana dawkę leku Capecitabine Accord
W przypadku wzięcia większej ilości leku Capecitabine Accord niż zalecana należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem kolejnej dawki. W razie przyjęcia znacznie większej niż zalecana dawki capecytabiny mogą wystąpić nasilone działania niepożądane: nudności lub wymioty, biegunka, zapalenie lub owrzodzenie jeli lub jamy ustnej, ból lub krwawienia z jeli lub żołądka, albo depresja szpiku kostnego (zmniejszenie liczby niektórych rodzajów komórek krwi). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z tych objawów.

Pominięcie przyjęcia leku Capecitabine Accord
Nie przyjmować pominiętej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Trzeba kontynuować leczenie według zaleczonego schematu i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Przerwanie przyjmowania leku Capecitabine Accord
Nie ma objawów niepożądanych związanych z zaprzestaniem leczenia capecytabiną. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnowotworowych z grupy kumaryny (zawierające np. fenpropionum), zaprzestanie leczenia capecytabiną może wymagać modyfikacji dawki leku przeciwnowotworowego przez lekarza prowadzącego.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy NATYCHMIAST PRZERWAĆ przyjmowanie leku Capecitabine Accord i skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:
• Biegunka: jeśli wystąpiły 4 lub więcej wypróżnień w ciągu 2 dni lub biegunka w nocy.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

48

Artwork No.	-	Colours Used	■ Pantone Black
Customer	Accord		
Description	Capecitabine		
Market	PL		
Language	PL		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	9		
Version No.	12 (Page 2 of 2) (B042)		
Date	17_06_16 (Capecitabine (ACC-PL) PIL)		
Prepared By	Regulatory Affairs	Checked By	Regulatory Affairs
		Approved By	Quality Assurance

Wymioty: jeśli wymioty występują częściej, niż raz na 24 godziny.

Nudności: jeśli wystąpiła utrata apetytu, a objętość przyjmowanych dziennie posiłków jest znacząco mniejsza niż zwykle.

Zapalenie jamy ustnej: jeśli wystąpił ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej i (lub) gardła.

Reakcja skórna rąk i stóp: jeśli wystąpił ból, obrzęk, zaczerwienienie lub mrowienie dłoni i (lub) stóp.

Gorączka: jeżeli występuje gorączka powyżej 38°C.

Zakażenie: jeśli wystąpiły objawy zakażenia wywołanego przez bakterie, wirusy lub inne organizmy.

Ból klatki piersiowej: jeśli wystąpił ból w środkowej części klatki piersiowej, zwłaszcza w trakcie wysiłku fizycznego.

Zespół Stevensa-Johnson: jeśli wystąpiło widoczne zaczerwienienie lub purpurowa wysypka, która się rozszerza oraz powstają pęcherze i (lub) zaczynają się pojawiać inne zmiany chorobowe w obrębie błony śluzowej (np. na ustach lub wargach), zwłaszcza jeżeli u pacjenta występowała wcześniej nadwrażliwość na światło, zakażenie układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączka.

Obrzęk naczynioruchowy: jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, utrudniający przełykanie bądź oddychanie, swędzenie i wysypki. Mogą być to objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ważne rozpoznane, wymienione objawy niepożądane ustępują zwykle po 2 do 3 dniach od zaprzestania leczenia. Jeżeli działania niepożądane utrzymują się dłużej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dalsze leczenie ze zmniejszoną dawką.

Jeśli podczas pierwszego cyklu leczenia wystąpił ciężki zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia w jamie ustnej i (lub) gardła), zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia (zwiększone ryzyko zakażeń) lub neurotoksyczność, może to być związane z niedoborem DP2 (patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Reakcja skórna na dłońach i stopach może prowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców), co może wpłynąć na identyfikację pacjenta podczas ich pobierania.

Dodatkowo, kiedy capecytabinę stosuje się jednocześnie, do najczęstszych objawów niepożądanych, które mogą dotyczyć więcej niż jednego na 10 osób, należą:

- ból brzucha
- wysypka, suchość lub swędzenie skóry
- uczucie zmęczenia
- utrata laknienia (radłowstręt)

Objawy niepożądane mogą być bardzo nasilone, z tego powodu ważne jest, aby zawsze skontaktować się z lekarzem, od razu, gdy tylko się pojawią. W takim wypadku lekarz może zalecić zmniejszenie dawki i (lub) okresowe przerwanie leczenia lekiem Accord. Zwykle pozwala to na skrócenie czasu występowania lub nasilenia tych objawów.

Inne działania niepożądane obejmują:

- częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
 - zmniejszenie liczby białych lub czerwonych ciałek krwi (obserwowane w badaniach krwi)
 - odwodnienie, utrata wagi
 - bezsenność (insomnia), depresja
 - ból głowy, senność, zawroty głowy, dżmienie
 - uczucie skóry, drętwienie, mrowienie, zmiany odczuwania smaku
 - podrażnienie oka, nasilone światłowidzenie, zaczerwienienie oczu (zapalenie spojówek)
 - zapalenie zyl (zakrzepowe zapalenie zyl)
 - duszność, kwawienie z nosa, kaszel,
 - zwiększenie wydzieliny w nosie
 - opryszczka i inne zakażenia wirusami z rodziny Herpes
 - zakażenia płuc lub układu oddechowego (np. zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli)
 - kwawienie z jęłk, zaparcie, ból w górnej okolicy jamy brzusznej, niestrawność, wzdęcia, suchość ust
 - wysypka skórna, utrata włosów (łysienie), zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie (kwit), przebarwienie skóry, utrata skóry
 - zapalenie skóry, zaburzenia dotyczące paznokci
 - ból stawów, koryzcy, kłaki, porostawnej lub pleców
 - gorączka, opuchnięcie koryzcy, mdłości
 - zaburzenia czynności wątroby (widoczne w badaniach krwi), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (wydzielanej przez wątrobę)
- niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
 - zakażenie krwi, zakażenie dróg moczowych, zakażenie skóry, infekcje nosa i gardła
 - zapalenie grzybicze (w tym jamy ustnej), grypa
 - powstawanie grudek pod skórą (lipoma)
 - zmniejszenie liczby komórek krwi, w tym płytek krwi (widoczne w badaniach krwi)
 - reakcja uczuleniowa
 - cukrzyca, zmniejszenie potasu we krwi, zle odżywianie, zwiększenie triglicydów we krwi
 - spłóśnięcie, napady paniki, zmiany nastroju z objawami depresji, zmniejszenie popędu płciowego
 - zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, utrata koordynacji ruchowej, zaburzenia równowagi, omdlenie, uszkodzenie nerwów (neuropatia)
 - zaburzenia odczuwania
 - niewyraźne lub podwójne widzenie
 - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha
 - nieregularne bicie serca i palpacje (arytmia serca), ból w klatce piersiowej i zawał serca,
 - zakrzepy krwi w żyłach głębokich, wysypkę lub niskie ciśnienie krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy, uczucie zimna w kończynach,
 - purpurowe plamki na skórze
 - zakrzepy krwi w żyłach płucnych (zator płucny), zapadnięte płuco, odplawienie krwi, dychawica, duszność podczas wysiłku
 - niedrożność jelit, nagromadzenie płynu w skłocy jamy brzusznej, zapalenie jelita cienkiego lub grubego, zółtaczka lub przelity, ból w dolnej okolicy jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, zgaga (reflaks przełykowy, który polega na cofnięciu zawartości żołądka do przełyku), obecność krwi w stolcu
 - zółtaczka (złótnienie skóry i oczu)
 - blizny i owrzodzenie skóry, reakcja skóry na światło słoneczne, zaczerwienienie dłoni, opuchnięcie lub ból twarzy
 - opuchnięcie lub sztywność stawów, ból kciżki, osłabienie lub sztywność mięśni
 - nagromadzenie płynu w nerkach, zwiększona częstość oddawania moczu w nocy, nieczysty mocz, obecność krwi w moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (objaw niewydolności nerek)
 - nietypowe krwawienie z pochwy
 - opuchnięcie (obrzęk), dreszcze
- rzadkie działania niepożądane (mogących występować u maksymalnie 1 na 1 000 pacjentów) należą:
 - zżewienie lub zakorkowanie dróg wyprowadzających białko (zżewienie kanałka żółciowego),
 - niewydolność wątroby,
 - zapalenie prowadzące do zaburzenia wydzielania żółci lub niedrożności przewodów żółciowych (cholestazyjne zapalenie wątroby),
 - określone zmiany zapisu elektrokardiograficznego (wydłużenie odstępu QT),
 - pewne rodzaje zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie komór, zaburzenia rytmu typu torsade de pointes i bradykardia),
 - zmiany zapalne oka powodujące ból oka i możliwość zaburzeń widzenia,
 - zapalenie skóry powodujące czerwone, łuszczące się zmiany związane z chorobą układu immunologicznego
 - obrzęk naczynioruchowy (obrzęk, przede wszystkim twarzy, warg, języka lub gardła, swędzenie i wysypki)

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogących występować u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów) należą:

- ciężkie reakcje skórne takie jak wysypka skórna, owrzodzenie i pęcherze w tym także pęcherze w uszach, nosie, na nasadach palców, rękach, stopach i w oku (czerwone i obrzęknięte oczy).

Niektóre z działań niepożądanych występują częściej podczas stosowania capecytabiny z innymi lekami w leczeniu nowotworów.

Dodatkowe działania niepożądane z tej grupy. Częste działania niepożądane (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie sodu, magnezu lub wapnia we krwi, zwiększenie cukru we krwi
- ból nerwów
- uczucie zmęczenia w uszach (szum w uszach), utrata słuchu
- zapalenie zyl
- czkawka, zmiana głosu
- ból lub zmniejszenie i (lub) nietypowe odczuwanie w jamie ustnej, ból szczęki
- pocenie się, nične pocenie się
- skurcze mięśni
- trudności podczas oddawania moczu, obecność krwi lub białek w moczu
- siniaki lub reakcje w miejscu podania (wywołana jednocześnie podawanymi lekami we wstrzyknięciu)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulocie, należy powiadomić o tym lekarza, farmaceutę lub pielęgniarke. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do (dane kontaktowe poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Polska
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa
Tel. + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 309
Strona Internetowa: <https://smz.szcz.gov.pl>

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulocie, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Capecitabine Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po Termin ważności (E77).

Dotyczy blistrów Aluminikum - Aluminikum Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Dotyczy blistrów PVC/PVC/Aluminikum (performowanych jednowarstwowych)

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Capecitabine Accord

- Substancją czynną leku jest capecytabina.
- Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg capecytabiny
- Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg capecytabiny
- Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg capecytabiny
- Pozostałe składniki to:
 - Różne tabletki: laktoza bezwodna, sodu krochmalozę, hypromelozę, celulozę mikrokryształiczną, magnez stearyny
 - Ołocza tabletki (150 mg): hypromelozę, tyanu dwuliterek (E 71), tenek żelaza żółty, tenek żelaza czerwony (E 172), talk
 - Ołocza tabletki (300 mg): hypromelozę, tyanu dwuliterek (E 71), talk
 - Ołocza tabletki (500 mg): hypromelozę, tyanu dwuliterek (E 71), tenek żelaza żółty, tenek żelaza czerwony (E 172), talk

Jak wygląda lek Capecitabine Accord i co zawiera opakowanie

Lek Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane: jasnobrązowawe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 11,4 mm x 5,3 mm, z oznaczeniem 150' wyłocznym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane: białe lub prawie białe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 14,6 mm x 6,7 mm, z oznaczeniem 300' wyłocznym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane: brązowawożółte, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 15,9 mm x 8,4 mm, z oznaczeniem 500' wyłocznym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord jest dostępny w opakowaniach blistrów zawierających po 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych lub w opakowaniach z perforowanymi blistrami podzielonymi na pojedyncze dawki zawierających po 30 x 1, 60 x 1 lub 120 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania

Wydawca
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Lutomska 50/95-200 Pabianice, Polska

Data zatwierdzenia ulotki: 12/2021.

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І.

49

ARTWORK APPROVAL REPORT

Product Information

Request No :: AW-21-09111

Product Name	Capecitabine	Division	Accord UK
Country	Romania	Pack Type	Blister Pack
Pack Style	Multiple PackStyle	Component Type	PIL
Client	Accord EU	Strength	Multiple strengths
Numeric Code	10 0904 7 6014226	Material Code	6014226

Workflow Information

Name	Submitted DateTime	Role(Activity Name)
Riken Patel	Dec 10 2021 2:43PM	Marketing
Uday Soni	Dec 28 2021 10:30AM	Studio for Correction
Sukruti Mehta	Dec 30 2021 4:37PM	Regulatory for Approval
hil Vinod	Jan 1 2022 11:18AM	CQA Approver for Approval
Anil Parmar	Jan 3 2022 12:24PM	Studio for Source File Upload

Specification Text

PIL is require with center (single) fold with front page outer side

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І. 

Artwork No.	-	Colours Used	
Customer	Accord	Pantone Black	
Description	Capecitabine		
Market	RO		
Language	RO		
Size	170 x 550 mm (PIL)		
Min. Font Size	8		
Version No.	4 (Page 1 of 2) (BD42)		
Date	17_06_16 (Capecitabine (ACC-RO) PIL)		

accord
Prospect: Informații pentru utilizator
Capecitabine Accord 150 mg
comprimate filmate
Capecitabine Accord 300 mg
comprimate filmate
Capecitabine Accord 500 mg
comprimate filmate
 capecitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Capecitabine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Capecitabine Accord
3. Cum să luați Capecitabine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Capecitabine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Capecitabine Accord și pentru ce se utilizează

Capecitabine Accord aparține unui grup de medicamente numite „citostatice”, care opresc creșterea celulelor canceroase. Capecitabine Accord conține capecitabină, care nu este ca înaltă un citostatice. Numai după ce este absorbită este transformată într-un medicament anticanceros activ (mai mult în testurile tumorale decât în cele normale).

Capecitabine Accord se folosește pentru tratamentul cancerelor de colon, rectale, gastrice sau cancerelor mamare. În plus, Capecitabine Accord se folosește și pentru prevenirea apariției cancerului de colon după îndepărtarea completă a tumorii prin intervenție chirurgicală.

Capecitabine Accord poate fi utilizată singură sau în asociere cu alți agenți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Capecitabine Accord

Nu luați Capecitabine Accord

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la capecitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Trebuie să vă informați medicul dacă știți că aveți alergii sau o reacție deosebită la acest medicament.
- dacă ați avut în trecut reacții adverse severe la tratamentul cu fluoropirimidină (o clasă de medicamente împotriva cancerului, de exemplu fluorouracil).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați,
- dacă ați avut un număr extrem de scăzut de globule albe sau de trombocite în sânge (leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie)
- dacă aveți boală hepatică sau boală renală grave,
- dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimelor dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD),
- dacă sunteți tratat în prezent sau ați fost tratat în ultimele 4 săptămâni cu brivudină, ca parte a terapiei herpesului zoster (varicelă sau zona zoster).

Atenționări și precauții

- înainte să luați Capecitabine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
 - dacă știți că aveți un deficit parțial al activității enzimelor dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
 - dacă un membru al familiei are deficit parțial sau total de enzimă dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- aveți boli ale ficatului sau rinichilor
- aveți sau ați avut afecțiuni ale inimii (de exemplu, bătăi neregulate ale inimii sau dureri în piept, la nivelul maxilarului și dureri de spate induse de efort fizic și provocate de afecțiuni ale fluxului sanguin la nivelul inimii)
- aveți afecțiuni ale creierului (de exemplu, cancer care a ajuns la creier) sau leziuni ale nervilor (neuropatie)
- aveți dezechilibrare ale calciului (observate prin teste de sânge)
- aveți diabet zaharat
- nu puteți să respingeți alimentele sau apă în organism din cauza senzației de greață severă și a vărsăturilor
- aveți diaree
- sunteți deshidratat sau pe cale de a fi deshidratat.
- dacă prezentați dezechilibrare ionică în sângele dumneavoastră (dezechilibrare electrolice, observate în urma testelor)
- ați avut în trecut afecțiuni ale ochilor, deoarece puteți avea nevoie de monitorizarea suplimentară a ochilor dumneavoastră
- aveți o reacție adversă severă la nivelul pielii

Deficitul de DPD:
 Deficitul de DPD este o afecțiune genetică, care nu este în mod obișnuit asociată cu probleme de sănătate, cu excepția cazului în care vi se administrează anumite medicamente. Dacă aveți un deficit de DPD și utilizați Capecitabine Accord, prezentați un risc crescut de reacții adverse severe (numerate la punctul 4, „Reacții adverse posibile”). Este recomandat să vă testați pentru depistarea deficitului de DPD înainte de începerea tratamentului. Nu utilizați Capecitabine Accord dacă nu prezentați activitate a enzimelor dihidropirimidin dehidrogenază (DPD). Dacă aveți o activitate redusă a enzimelor (deficit parțial), medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, pot să apară reacții adverse severe sau care pun în pericol viața.

Copii și adolescenți
 Capecitabine Accord nu este indicată pentru administrarea la copii și adolescenți. Nu dați Capecitabine Accord copiilor și adolescenților.

Capecitabine Accord împreună cu alte medicamente
 Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament. Acest lucru este foarte important, pentru că administrarea mai multor medicamente în același timp poate accentua sau slăbi efectul medicamentelor.

Nu trebuie să luați brivudină (un medicament antiviral pentru tratamentul zonei zoster sau al varicelii) în același timp cu tratamentul cu capecitabină (inclusiv în timpul perioadelor de repaus, când nu luați niciun comprimat de capecitabină).

Dacă ați luat brivudină, trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu brivudină înainte de a începe să luați capecitabină. Vezi și subpunctul „Nu luați Capecitabine Accord”.

De asemenea, trebuie să fiți precaut mai ales dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru gută (alopurinol),
- medicamente anticoagulante (cumarină, warfarină),
- medicamente pentru crize epileptice și tremor (fenitoină),
- un medicament pentru tratarea cancerului (interferon alfa),
- radioterapie și anumite medicamente folosite pentru tratarea cancerului (acid folinic, irinotecan, bevacizumab, cisplatină, irinotecan),
- medicamente utilizate pentru a trata deficiența de acid folie.

Capecitabine Accord împreună cu alimente și băuturi
 Capecitabine Accord nu trebuie luat mai târziu de 30 de minute după mese.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
 Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați Capecitabine Accord dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă. Nu trebuie să alăptați dacă luați Capecitabine Accord și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze. Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Capecitabine Accord și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze.

Dacă sunteți un pacient bărbat și partenera dumneavoastră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Capecitabine Accord și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilitatelor
 Capecitabine Accord vă poate produce amețeli, greață sau oboseală. Este deci posibil ca Capecitabine Accord să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit, vă este greață sau vă simțiți obosit după ce luați acest medicament.

Capecitabine Accord conține lactoză
 Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră vă-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Capecitabine Accord conține sodiu
 Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic, nu conține sodiu.

3. Cum să luați Capecitabine Accord

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum vă-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Capecitabine Accord trebuie prescris numai de către un medic specializat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza și schema de tratament potrivite pentru dumneavoastră. Doza de Capecitabine Accord se calculează pe baza suprafeței corporale. Suprafața corporală este calculată în funcție de greutate și înălțime. Doza uzuală pentru adulți este de 1250 mg/m² de suprafață corporală, luată de două ori pe zi (dimineața și seara). Se dau două exemple: o persoană cu greutatea corporală de 64 kg și înălțimea de 1,64 m are o suprafață corporală de 1,7 m² și trebuie să ia 4 comprimate de 500 mg și 1 comprimat de 150 mg de două ori pe zi. O persoană cu greutatea corporală de 80 kg și înălțimea de 1,80 m are o suprafață corporală de 2,00 m² și trebuie să ia 5 comprimate de 500 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați, când și pentru cât timp.

Este posibil ca medicul să dorească ca dumneavoastră să luați o asociere de comprimate a 150 mg și 500 mg pentru fiecare doză.

- Luați comprimatele dimineața și seara, conform prescripției medicului.
- Luați comprimatele într-un interval de 30 de minute după sfârșitul mesei (pe dejun sau cină), comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă. Nu zdrobiți sau tăiați comprimatele. Dacă nu puteți înghiți comprimatele de Capecitabine Accord întregi, spuneți asistentului sau medicului dumneavoastră.
- Este foarte important să luați întreaga cantitate de medicament, conform prescripției medicului.

Comprimatele de Capecitabine Accord se iau, în mod obișnuit, timp de 14 zile, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză (când nu se ia nici un comprimat). Această perioadă de 21 zile este un ciclu de tratament.

În asociere cu alți agenți, doza uzuală pentru adulți poate fi mai mică de 1250 mg/m² de suprafață corporală și este posibil să fie necesar să luați comprimatele la intervale diferite de timp (de exemplu, în fiecare zi, fără perioadă de pauză).

Dacă luați mai mult Capecitabine Accord decât trebuie

Dacă luați mai mult Capecitabine Accord decât trebuie, contactați medicul cât mai curând posibil înainte de a lua doza următoare. Este posibil să prezentați următoarele reacții adverse dacă luați o cantitate mai mare de capecitabină decât trebuie: senzație sau stare de rău, diaree, inflamația sau ulcerația intestinului sau puni, dureri sau sângerare a intestinului sau stomacului, sau supresia măduvei osoase (scăderea numărului de anumite tipuri de celule din sânge). Spuneți medicului mediat dacă prezentați oricare din aceste simptome.

Dacă uitați să luați Capecitabine Accord
 Dacă uitați să luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. Continuați tratamentul obișnuit și informați medicul.

Dacă încetați să luați Capecitabine Accord
 Nu există reacții adverse provocate de întreruperea tratamentului cu capecitabină. În cazul în care utilizați anticoagulante cumarinice (de exemplu, care conțin fenprocumoni), la oprirea tratamentului cu capecitabină poate fi necesar ca medicul să ajusteze doza de anticoagulant.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane
 kapecytabina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Capecitabine Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Capecitabine Accord
3. Jak stosować lek Capecitabine Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Capecitabine Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Capecitabine Accord i w jakim celu się go stosuje

Lek Capecitabine Accord jest lekiem należącym do „cytostatyków”, hamujących wzrost komórek nowotworowych. Capecitabine Accord zawiera kapecytabinę, która sama nie jest lekiem cytostatycznym. Dopiero po przyswojeniu przez organizm chorego zmienia się ona w aktywny lek przeciwnowotworowy (więcej tego związku gromadzi się w tkance guza niż w zdrowych tkankach).

Capecitabine Accord stosuje się w celu leczenia raka okrężnicy, odbytnicy, żołądka i piersi. Co więcej, jest ona przepisywana przez lekarzy w celu zapobiegania nawrotom raka okrężnicy po całkowitym chirurgicznym usunięciu guza.

Capecitabine Accord może być stosowana jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Capecitabine Accord

Kiedy nie przyjmować leku Capecitabine Accord

- Jeśli pacjent ma uczulenie na kapecytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Należy o tym natychmiast poinformować lekarza.
- Jeśli u pacjenta występowały ciężkie reakcje na leczenie fluoropirymidyną (grupa leków przeciwnowotworowych, np. fluorouracyl),
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią,
- Jeśli u pacjenta występuje znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek lub płytek krwi (leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość)
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia wątroby lub nerek,
- Jeśli u pacjenta nie stwierdzono aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (całkowity niedobór DPD)
- Jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną w ramach terapii ospy wietrznej lub półpaśca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Capecitabine Accord należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty, jeśli u pacjenta występują:

- jeśli u pacjenta rozpoznano częściowe zmniejszenie aktywności enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD)
- jeśli u członka rodziny pacjenta występuje częściowy lub całkowity niedobór enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD)
- choroby wątroby lub nerek
- lub kiedykolwiek występowały choroby serca (np. nieregularne bicie serca) lub bóle w klatce piersiowej, bóle szczęki i pleców na skutek wysiłku fizycznego lub wywołane zaburzeniami przepływu krwi do serca
- choroby mózgu (np. nowotwór z przerzutami do mózgu) lub uszkodzenie nerwów (neuropatia)
- zaburzenia stężenia wapnia (widoczne w badaniach krwi)
- cukrzyca
- jeśli z powodu ciężkich nudności i wymiotów pacjent nie jest w stanie przyswoić wody i pokarmów
- biegunka
- odwodnienie
- zaburzenia stężenia jonów we krwi (zaburzenia równowagi elektrolitycznej, widoczne w badaniach krwi)
- jeśli pacjent miał w przeszłości problemy z oczami, gdyż być może być potrzebna dodatkowa kontrola stanu oczu
- jeśli pacjent ma ciężkie reakcje skórne.

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD): niedobór DPD jest chorobą genetyczną, która zazwyczaj nie powoduje żadnych problemów zdrowotnych, dopóki pacjent nie otrzyma niektórych leków. Jeśli pacjent ma niedobór DPD i przyjmuje lek Capecitabine Accord, zwiększa się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (wymienionych w punkcie 4 – “Możliwe działania niepożądane”). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wykonać u pacjenta badanie w celu sprawdzenia, czy nie występuje niedobór DPD. Jeśli u pacjenta stwierdzono brak aktywności tego enzymu, nie powinien on być leczony lekiem Capecitabine Accord. Jeśli aktywność tego enzymu jest zmniejszona (częściowy niedobór enzymu), lekarz może przepisać zmniejszoną dawkę leku. Nawet jeśli wynik badania niedoboru DPD jest negatywny, nadal mogą wystąpić ciężkie i zagrażające życiu pacjenta działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Lek Capecitabine Accord nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie podawać leku Capecitabine Accord dzieciom i młodzieży.

Inne leki i Capecitabine Accord

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to szczególnie ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może wzmocnić lub osłabić jego działanie.

Nie wolno przyjmować brywudyny (lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu półpaśca lub ospy wietrznej) w tym samym czasie co leczenie kapecytabiną (w tym w okresach przerw, bez przyjmowania tabletek).

Jeżeli pacjent przyjmował brywudynę musi poczekać przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu przyjmowania brywudyny zanim zacznie przyjmować kapecytabinę. Patrz punkt „Kiedy nie przyjmować leku Capecitabine Accord”.

Należy także zachować szczególną ostrożność, jeśli się przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków:

- leki z powodu dny moczanowej (allopurinol),
- obniżające krzepliwość krwi (kumaryna, warfaryna),
- leki przyjmowane z powodu padaczki lub drgawek (fenytoina),
- lek przeciwnowotworowy (interferon alfa)
- radioterapia i niektóre leki stosowane w leczeniu nowotworów (kwas folinowy, oksaliplatyna, bewacyzumab, cisplatyna, irynotekan)
- inne leki stosowane w leczeniu niedoboru kwasu foliowego.

Capecitabine Accord z jedzeniem, piciem i alkoholem

Lek Capecitabine Accord powinno się przyjmować nie później niż 30 minut po posiłku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wolno przyjmować leku Capecitabine Accord w ciąży lub jeśli istnieje podejrzenie ciąży.

W okresie leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki nie wolno karmić piersią. Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.

Pacjenci, których partnerki są zdolne do zajścia w ciążę powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia lekiem Capecitabine Accord i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Capecitabine Accord może wywoływać zawroty głowy, nudności lub uczucie zmęczenia. Dlatego też może on zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli występują zawroty głowy, mdłości lub zmęczenie po przyjęciu leku, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Capecitabine Accord zawiera laktozę

Lek ten zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Capecitabine Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Capecitabine Accord może być przepisany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w zakresie stosowania leków przeciwnowotworowych.

Lekarz prowadzący ustala dawkę leku i sposób leczenia odpowiedni dla danego pacjenta. Dawka leku Capecitabine Accord została ustalona na podstawie powierzchni ciała. Tę ostatnią oblicza się na podstawie wzrostu i masy ciała. Dawka stosowana zazwyczaj u dorosłych wynosi 1250 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Oto dwa przykłady: osoba o masie ciała 64 kg i wzroście 1,64 m ma powierzchnię ciała 1,7 m², w związku z czym powinna przyjmować 4 tabletki po 500 mg i 1 tabletkę 150 mg dwa razy na dobę. Osoba o masie ciała 80 kg i wzroście 1,80 m ma powierzchnię ciała 2,00 m² i powinna przyjmować 5 tabletek po 500 mg dwa razy na dobę.

Lekarz określa, jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Lekarz może zalecić przyjmowanie kombinacji tabletek zawierających 150 mg i 500 mg leku na każdą dawkę.

- Należy przyjmować tabletki **rano i wieczorem** zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Należy **przyjmować tabletki w całości, popijając wodą w ciągu 30 minut po zakończeniu posiłku** (śniadanie i kolacja). **Nie należy rozkruszać ani przecinać tabletek. Jeśli pacjent nie**

jest w stanie połknąć tabletek Capecitabine Accord w całości, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

- Ważne jest, aby cała kuracja została przyjęta zgodnie z zaleceniem lekarza.

Tabletki produktu Capecitabine Accord są zazwyczaj przyjmowane przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa (kiedy nie przyjmuje się żadnych tabletek). Ten 21-dniowy okres nazywa się jednym cyklem leczenia.

W skojarzeniu z innymi lekami zazwyczaj stosowana dawka u osób dorosłych może być niższa od 1250 mg/m² powierzchni ciała, oraz okres przyjmowania tabletek może być różny (np. codziennie, bez przerwy).

Lekarz określa jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Capecitabine Accord

W przypadku wzięcia większej ilości leku Capecitabine Accord niż zalecana należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem kolejnej dawki.

W razie przyjęcia znacznie większej niż zalecana dawki kapecytabiny mogą wystąpić następujące działania niepożądane: nudności lub wymioty, biegunka, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, ból lub krwawienie z jelit lub żołądka, albo depresja szpiku kostnego (zmniejszenie liczby niektórych rodzajów komórek krwi). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek z tych objawów.

Pominięcie przyjęcia leku Capecitabine Accord

Nie przyjmować pominiętej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Trzeba kontynuować leczenie według zaleconego schematu i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Przerwanie przyjmowania leku Capecitabine Accord

Nie ma objawów niepożądanych związanych z zaprzestaniem leczenia kapecytabiną. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny (zawierające np. fenpropakumon), zaprzestanie leczenia kapecytabiną może wymagać modyfikacji dawki leku przeciwzakrzepowego przez lekarza prowadzącego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy **NATYCHMIAST PRZERWAĆ** przyjmowanie leku Capecitabine Accord i skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:

- **Biegunka:** jeśli wystąpiły 4 lub więcej wypróżnienia w ciągu dnia lub biegunka w nocy.
- **Wymioty:** jeśli wymioty występują częściej, niż raz na 24 godziny.
- **Nudności:** jeśli wystąpiła utrata apetytu, a objętość przyjmowanych dziennie posiłków jest znacząco mniejsza niż zwykle.
- **Zapalenie jamy ustnej:** jeśli wystąpiły ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej i (lub) gardle.
- **Reakcja skórna rąk i stóp:** jeśli wystąpiły ból, obrzęk, zaczerwienienie lub mrowienie dłoni i (lub) stóp.
- **Gorączka:** jeżeli występuje gorączka powyżej 38°C.
- **Zakażenie:** jeśli występują objawy zakażenia wywołanego przez bakterie, wirusy lub inne organizmy.

- **Ból klatki piersiowej:** jeżeli wystąpił ból w środkowej części klatki piersiowej, zwłaszcza w trakcie wysiłku fizycznego.
- **Zespół Stevensa-Johnson:** jeśli wystąpiło bolesne zaczerwienienie lub purpurowa wysypka, która się rozszerza oraz powstają pęcherze i (lub) zaczynają się pojawiać inne zmiany chorobowe w obrębie błony śluzowej (np. na ustach lub wargach), zwłaszcza jeżeli u pacjenta występowała wcześniej nadwrażliwość na światło, zakażenia układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli) i (lub) gorączka.
- **Niedobór DPD:** jeśli pacjent ma zdiagnozowany niedobór DPD, znajduje się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia na początku leczenia ostrych działań niepożądanych związanych z toksycznością oraz ciężkich, zagrażających życiu lub kończących się zgonem działań niepożądanych spowodowanych przez Capecitabine Accord (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, neurotoksyczność).
- **Obrzęk naczynioruchowy:** jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, ponieważ może być konieczne natychmiastowe zastosowanie leczenia: obrzęk, przede wszystkim twarzy, warg, języka lub gardła, utrudniający przełykanie bądź oddychanie, swędzenie i wysypki. Mogą być to objawy obrzęku naczynioruchowego.

Wcześnie rozpoznane, wymienione objawy niepożądane ustępują zwykle po 2 do 3 dniach od zaprzestania leczenia. Jeżeli działania niepożądane utrzymują się dłużej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dalsze leczenie ze zmniejszoną dawką.

Jeśli podczas pierwszego cyklu leczenia wystąpi ciężkie zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia w jamie ustnej i (lub) gardle), zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia (zwiększone ryzyko zakażeń) lub neurotoksyczność, może to być związane z niedoborem DPD (patrz punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Reakcja skórna na dłoniach i stopach może prowadzić do utraty linii papilarnych (odcisków palców), co może wpływać na identyfikację pacjenta podczas ich pobierania.

Dodatkowo, kiedy capecytabinę stosuje się samodzielnie, do najczęstszych objawów niepożądanych, które mogą dotyczyć więcej niż jednego na 10 osób, należą:

- ból brzucha
- wysypka, suchość lub swędzenie skóry
- uczucie zmęczenia
- utrata łaknienia (jadłowstręt)

Objawy niepożądane mogą być bardzo nasilone, z tego powodu ważne jest, aby **zawsze skontaktować się z lekarzem, od razu, gdy** tylko się pojawią. W takim wypadku lekarz może zalecić zmniejszenie dawki i (lub) okresowe przerwanie leczenia lekiem Capecitabine Accord. Zwykle pozwala to na skrócenie czasu występowania lub nasilenia tych objawów.

Inne działania niepożądane obejmują:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby białych lub czerwonych ciałek krwi (obserwowane w badaniach krwi)
- odwodnienie, utrata wagi
- bezsenność (insomnia), depresja
- ból głowy, senność, zawroty głowy, dziwne uczucie skóry, drętwienie, mrowienie, zmiany odczuwania smaku
- podrażnienie oka, nasilone łzawienie, zaczerwienienie oczu (zapalenie spojówek)
- zapalenie żył (zakrzepowe zapalenie żył)
- duszność, krwawienie z nosa, kaszel, zwiększenie wydzieliny w nosie
- opryszczka i inne zakażenia wirusami z rodziny Herpes
- zakażenia płuc lub układu oddechowego (np. zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli)

- krwawienie z jelit, zaparcie, ból w górnej okolicy jamy brzusznej, niestrawność, wzdęcia, suchość ust
- wysypka skórna, utrata włosów (łysienie), zaczerwienienie skóry, suchość skóry, swędzenie (świąd), przebarwienie skóry, utrata skóry, zapalenie skóry, zaburzenia dotyczące paznokci
- ból stawów, kończyn, klatki piersiowej lub pleców
- gorączka, opuchnięcie kończyn, mdłości
- zaburzenia czynności wątroby (widoczne w badaniach krwi) i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (wydzielanej przez wątrobę)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenie krwi, zakażenie dróg moczowych, zakażenie skóry, infekcje nosa i gardła, zakażenie grzybicze (w tym jamy ustnej), grypa, zapalenie żołądka i jelit, ropień zęba
- powstawanie guzków pod skórą (lipoma)
- zmniejszenie liczby komórek krwi, w tym płytek krwi (widoczne w badaniach krwi)
- reakcja uczuleniowa
- cukrzyca, zmniejszenie potasu we krwi, złe odżywianie, zwiększenie triglicerydów we krwi
- splątanie, napady paniki, zmiany nastroju z objawami depresji, zmniejszenie popędu płciowego
- zaburzenia mowy, zaburzenia pamięci, utrata koordynacji ruchów, zaburzenia równowagi, omdlenie, uszkodzenie nerwów (neuropatia) i zaburzenia odczuwania
- niewyraźne lub podwójne widzenie
- zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha
- nieregularne bicie serca i palpacje (arytmia serca), ból w klatce piersiowej i zawał serca,
- zakrzepy krwi w żyłach głębokich, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy, uczucie zimna w kończynach, purpurowe plamki na skórze
- zakrzepy krwi w żyłach płucnych (zator płucny), zapadnięte płuco, odpluwanie krwi, dychawica, duszność podczas wysiłku
- niedrożność jelit, nagromadzenie płynu w okolicy jamy brzusznej, zapalenie jelita cienkiego lub grubego, żołądka lub przełyku, ból w dolnej okolicy jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, zgaga (refluks przełykowy, który polega na cofaniu zawartości żołądka do przełyku), obecność krwi w stolcu
- żółtaczka (żółknięcie skóry i oczu)
- blistry i owrzodzenie skóry, reakcja skóry na światło słoneczne, zaczerwienienie dłoni, opuchnięcie lub ból twarzy
- opuchnięcie lub sztywność stawów, ból kości, osłabienie lub sztywność mięśni
- nagromadzenie płynu w nerkach, zwiększona częstość oddawania moczu w nocy, nietrzymanie moczu, obecność krwi w moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (objaw niewydolności nerek)
- nietypowe krwawienie z pochwy
- opuchnięcie (obrzęk), dreszcze

Niektóre z działań niepożądanych występują częściej podczas stosowania kapecytabiny z innymi lekami w leczeniu nowotworów. Dodatkowe działania niepożądane z tej grupy:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie sodu, magnezu lub wapnia we krwi, zwiększenie cukru we krwi
- ból nerwów
- uczucie dzwonięcia w uszach (szum w uszach), utrata słuchu
- zapalenie żył
- czkawka, zmiana głosu
- ból lub zmienione i (lub) nietypowe odczuwanie w jamie ustnej, ból szczęki
- pocenie się, nocne pocenie się
- skurcze mięśni
- trudności podczas oddawania moczu, obecność krwi lub białek w moczu
- siniaki lub reakcja w miejscu podania (wywołana jednocześnie podawanymi lekami we wstrzyknięciu)

Do rzadko występujących działań niepożądanych (mogących występować u maksymalnie 1 na 1 000 pacjentów) należą:

- zwężenie lub zablokowanie dróg wyprowadzających żółci (zwężenie kanalika żółowego),
- niewydolność wątroby,
- zapalenie prowadzące do zaburzenia wydzielania żółci lub niedrożności przewodów żółciowych (cholestatyczne zapalenie wątroby),
- określone zmiany zapisu elektrokardiograficznego (wydłużenie odstępu QT),
- pewne rodzaje zaburzeń rytmu serca (w tym migotanie komór, zaburzenia rytmu typu torsade de pointes i bradykardia),
- zmiany zapalne oka powodujące ból oka i możliwość zaburzeń widzenia,
- zapalenie skóry powodujące czerwone, łuszczące się zmiany, związane z chorobą układu immunologicznego.
- obrzęk naczynioruchowy (obrzęk, przede wszystkim twarzy, warg, języka lub gardła, swędzenie i wysypki)

Do bardzo rzadko występujących działań niepożądanych (mogących występować u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów) należą:

- ciężkie reakcje skórne takie jak wysypka skórna, owrzodzenie i pęcherze w tym także pęcherze w ustach, nosie, na narządach płciowych, rękach, stopach i w oku (czerwone i obrzęknięte oczy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Capecitabine Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po Termin ważności (EXP).

Dotyczy blisterów Aluminium- Aluminium

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Dotyczy blisterów PVC/PVdC/Aluminium (perforowanych jednodawkowych)

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Capecitabine Accord

- Substancją czynną leku jest kapecytabina.
Każda tabletkowa powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny

Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg kapecytabiny
 Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny

- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza bezwodna, sodu kroskarmeloza, hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki (150 mg): hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czerwony (E172), talk
 - Otoczka tabletki (300 mg): hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk
 - Otoczka tabletki (500 mg): hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czerwony (E172), talk

Jak wygląda lek Capecitabine Accord i co zawiera opakowanie

Lek Capecitabine Accord, 150 mg, tabletki powlekane: jasnobrzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 11,4 mm x 5,3 mm, z oznaczeniem „150” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord, 300 mg, tabletki powlekane: białe lub prawie białe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 14,6 mm x 6,7 mm, z oznaczeniem „300” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord, 500 mg, tabletki powlekane: brzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe, powlekane tabletki, o wymiarach 15,9 mm x 8,4 mm, z oznaczeniem „500” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Lek Capecitabine Accord jest dostępny w opakowaniach blistrowych zawierających po 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych lub w opakowaniach z perforowanymi blistrami podzielonymi na pojedyncze dawki zawierających po 30 x 1, 60 x 1 lub 120 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
 World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
 Edifici Est 6ª planta,
 08039 Barcelona,
 Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
 ul. Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice, Polska

Accord Healthcare B.V.,
 Winthontlaan 200,
 3526 KV Utrecht,
 Holandia

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate
Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate
Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate
 capecitabină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect (vezi pct. 4).

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Capecitabine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Capecitabine Accord
3. Cum să luați Capecitabine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Capecitabine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Capecitabine Accord și pentru ce se utilizează

Capecitabine Accord aparține unui grup de medicamente numite „citostatice”, care opresc creșterea celulelor canceroase. Capecitabine Accord conține capecitabină, care nu este ea însăși un citostatic. Numai după ce este absorbită este transformată într-un medicament anticanceros activ (mai mult în țesuturile tumorale decât în cele normale).

Capecitabine Accord se folosește pentru tratamentul cancerelor de colon, rectale, gastrice sau cancerelor mamar.

În plus, Capecitabine Accord se folosește și pentru prevenirea apariției cancerului de colon după îndepărtarea completă a tumorii prin intervenție chirurgicală.

Capecitabine Accord poate fi utilizată singură sau în asociere cu alți agenți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Capecitabine Accord

Nu luați Capecitabine Accord

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la capecitabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Trebuie să vă informați medicul dacă știți că aveți alergii sau o reacție deosebită la acest medicament,
- dacă ați avut în trecut reacții adverse severe la tratamentul cu fluopirimidine (o clasă de medicamente împotriva cancerului, de exemplu fluorouracil),
- dacă sunteți gravidă sau alăptați,
- dacă ați avut un număr extrem de scăzut de globule albe sau de trombocite în sânge (leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie)
- dacă aveți boli hepatice sau boli renale grave,
- dacă știți că sunteți o persoană care nu prezintă activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD) (deficit total de DPD)

- dacă sunteți tratat în prezent sau ați fost tratat în ultimele 4 săptămâni cu brivudină ca parte a terapiei herpesului zoster (varicelă sau zona zoster).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Capecitabine Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă

- dacă știți că aveți un deficit parțial al activității enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- dacă un membru al familiei are deficit parțial sau total de enzimă dihidropirimidin dehidrogenază (DPD)
- aveți boli ale ficatului sau rinichilor
- aveți sau ați avut afecțiuni ale inimii (de exemplu, bătăi neregulate ale inimii sau dureri în piept, la nivelul maxilarului și dureri de spate induse de efort fizic și provocate de afecțiuni ale fluxului sanguin la nivelul inimii)
- aveți afecțiuni ale creierului (de exemplu, cancer care a ajuns la creier) sau leziuni ale nervilor (neuropatie)
- aveți dezechilibre ale calciului (observate prin teste de sânge)
- aveți diabet zaharat
- nu puteți să rețineți alimentele sau apa în organism din cauza senzației de greață severă și a vărsăturilor
- aveți diaree
- sunteți deshidratat sau pe cale de a fi deshidratat.
- dacă prezentați dezechilibre ionice în sângele dumneavoastră (dezechilibre electrolitice, observate în urma testelor)
- ați avut în trecut afecțiuni ale ochilor, deoarece puteți avea nevoie de monitorizarea suplimentară a ochilor dumneavoastră
- aveți o reacție adversă severă la nivelul pielii

Deficitul de DPD:

Deficitul de DPD este o afecțiune genetică, care nu este în mod obișnuit asociată cu probleme de sănătate, cu excepția cazului în care vi se administrează anumite medicamente. Dacă aveți un deficit de DPD și utilizați Capecitabine Accord, prezentați un risc crescut de reacții adverse severe (enumerare la punctul 4 „Reacții adverse posibile”). Este recomandat să vă testați pentru depistarea deficitului de DPD înainte de începerea tratamentului. Nu utilizați Capecitabine Accord dacă nu prezentați activitate a enzimei dihidropirimidin dehidrogenază (DPD). Dacă aveți o activitate redusă a enzimei (deficit parțial), medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică. Chiar dacă testul pentru deficitul de DPD este negativ, pot să apară reacții adverse severe sau care pun în pericol viața.

Copii și adolescenți

Capecitabine Accord nu este indicată pentru administrarea la copii și adolescenți. Nu dați Capecitabine Accord copiilor și adolescenților.

Capecitabine Accord împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este foarte important, pentru că administrarea mai multor medicamente în același timp poate accentua sau slăbi efectul medicamentelor.

Nu trebuie să luați brivudină (un medicament antiviral pentru tratamentul zonei zoster sau al varicelei) în același timp cu tratamentul cu capecitabină (inclusiv în timpul perioadelor de repaus, când nu luați niciun comprimat de capecitabină).

Dacă ați luat brivudină, trebuie să așteptați cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu brivudină înainte de a începe să luați capecitabină. Vezi și subpunctul „Nu luați Capecitabine Accord”.

De asemenea, trebuie să fiți precaut mai ales dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente pentru gută (alopurinol),
- medicamente anticoagulante (cumarină, warfarină),
- medicamente pentru crize epileptice și tremor (fenitoină),
- un medicament pentru tratarea cancerului (interferon alfa),
- radioterapie și anumite medicamente folosite pentru tratarea cancerului (acid folic, oxaliplatină, bevacizumab, cisplatină, irinotecan),
- medicamente utilizate pentru a trata deficiența de acid folic.

Capecitabine Accord împreună cu alimente și băuturi

Capecitabine Accord nu trebuie luat mai târziu de 30 de minute după mese.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați Capecitabine Accord dacă sunteți sau credeți că sunteți gravidă.

Nu trebuie să alăptați dacă luați Capecitabine Accord și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Capecitabine Accord și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze.

Dacă sunteți un pacient bărbat și partenera dumneavoastră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Capecitabine Accord și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Capecitabine Accord vă poate produce amețeli, greață sau oboseală. Este deci posibil ca Capecitabine Accord să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule dacă vă simțiți amețit, vă este greață sau vă simțiți obosit după ce luați acest medicament.

Capecitabine Accord conține lactoză

Acest medicament conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Capecitabine Accord

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Capecitabine Accord trebuie prescrisă numai de către un medic specialist cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza și schema de tratament potrivite pentru dumneavoastră. Doza de Capecitabine Accord se calculează pe baza suprafeței corporale. Suprafața corporală este calculată în funcție de greutate și înălțime. Doza uzuală pentru adulți este de 1250 mg/m² de suprafață corporală, luată de două ori pe zi (dimineața și seara). Se dau două exemple: o persoană cu greutatea corporală de 64 kg și înălțimea de 1,64 m are o suprafață corporală de 1,7 m² și trebuie să ia 4 comprimate de 500 mg și 1 comprimat de 150 mg de două ori pe zi. O persoană cu greutatea corporală de 80 kg și înălțimea de 1,80 m are o suprafață corporală de 2,00 m² și trebuie să ia 5 comprimate de 500 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză trebuie să luați, când și pentru cât timp.

Este posibil ca medicul să dorească ca dumneavoastră să luați o asociere de comprimate a 150 mg și 500 mg pentru fiecare doză.

- Luați comprimatele **dimineața și seara**, conform prescripției medicului.

- Luați comprimatele într-un interval de **30 de minute după sfârșitul mesei** (mic dejun sau cină); comprimatele trebuie **înghițite întregi cu apă. Nu zdrobiți sau tăiați comprimatele. Dacă nu puteți înghiți comprimatele de Capecitabine Accord întregi, spuneți asistentei sau medicului dumneavoastră.**
- Este foarte important să luați întreaga cantitate de medicament, conform prescripției medicului.

Comprimatele de Capecitabine Accord se iau, în mod obișnuit, timp de 14 zile, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză (când nu se ia nici un comprimat). Această perioadă de 21 zile este un ciclu de tratament.

În asociere cu alți agenți, doza uzuală pentru adulți poate fi mai mică de 1250 mg/m² de suprafață corporală și este posibil să fie necesar să luați comprimatele la intervale diferite de timp (de exemplu, în fiecare zi, fără perioadă de pauză).

Dacă luați mai multă Capecitabine Accord decât trebuie

Dacă luați mai multă Capecitabine Accord decât trebuie, contactați medicul cât mai curând posibil înainte de a lua doza următoare.

Este posibil să prezentați următoarele reacții adverse dacă luați o cantitate mult mai mare de capecitabină decât trebuie: senzație sau stare de rău, diaree, inflamarea sau ulcerarea intestinelor sau gurii, durere sau sângerare a intestinelor sau stomacului, sau supresia măduvei osoase (scăderea numărului de anumite tipuri de celule din sânge). Spuneți medicului imediat dacă prezentați oricare din aceste simptome.

Dacă uitați să luați Capecitabine Accord

Nu luați doza omisă. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă. Continuați tratamentul obișnuit și informați medicul.

Dacă încetați să luați Capecitabine Accord

Nu există reacții adverse provocate de întreruperea tratamentului cu capecitabină. În cazul în care utilizați anticoagulante cumarinice (de exemplu, care conțin fenprocumonă), la oprirea tratamentului cu capecitabină poate fi necesar ca medicul să ajusteze doza de anticoagulant.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNTRERUPEȚI imediat tratamentul cu Capecitabine Accord și informați-l pe medicul dumneavoastră dacă apare unul dintre următoarele simptome:

- **Diaree:** dacă aveți mai mult de 4 scaune pe zi, mai multe scaune pe zi decât în mod obișnuit sau diaree în timpul nopții.
- **Vărsături:** dacă aveți vărsături mai mult decât o dată pe zi.
- **Greață:** dacă vă pierdeți pofta de mâncare și cantitatea de alimente mâncate în fiecare zi este cu mult mai mică decât în mod obișnuit.
- **Stomatită:** dacă aveți dureri, roșeață, umflături sau ulcerații la nivelul gurii și/sau gâtului.
- **Reacții ale pielii de tip mână - picior:** dacă prezentați dureri, umflături, înroșire sau furnicături la nivelul palmelor și/sau tălpilor.
- **Febră:** dacă aveți temperatura de 38°C sau mai mare.
- **Infecții:** dacă vă apar semne ale unei infecții cauzate de o bacterie sau un virus, sau alte organisme.
- **Durere în piept:** dacă prezentați durere localizată în mijlocul pieptului, în special dacă apare la efort.

- **Sindrom Stevens-Johnson:** dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, dureroasă, de culoare roșie sau violacee, care se extinde și dacă vă apar vezicule și/sau alte leziuni la nivelul membranelor mucoase (de exemplu, la nivelul gurii sau buzelor), în special dacă ați prezentat anterior sensibilitate la lumină, infecții ale sistemului respirator (de exemplu, bronșită) și/sau febră.
- **Deficiență de DPD:** dacă aveți deficiență de DPD cunoscută, prezentați un risc crescut de toxicitate acută cu debut precoce și de reacții adverse severe, care pun viața în pericol sau letale, determinate de Capecitabine Accord (de exemplu, stomatită, inflamație a mucoaselor, diaree, neutropenie și neurotoxicitate).
- **Angioedem:** adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele simptome - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență: umflare în principal a feței, buzelor, limbii sau gâtului, care determină dificultăți la înghițire sau respirație, mâncărimi și erupții pe piele. Ar putea fi o manifestare de angioedem.

Dacă sunt abordate din timp, aceste reacții adverse se pot ameliora în decurs de 2-3 zile de la întreruperea tratamentului. Dacă aceste reacții adverse se manifestă în continuare, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră. Acesta vă poate recomanda să reîncepeți tratamentul cu o doză mai mică.

Dacă apare stomatită (ulcerații la nivelul gurii și/sau gâtului), inflamație a mucoaselor, diaree, neutropenie (risc crescut de infecții), sau neurotoxicitate în timpul primului ciclu de tratament, este posibil să prezentați un deficit de DPD (vă rugăm să vedeți pct. 2 „Atenționări și precauții”).

Reacția pe piele de tip mână-picior poate conduce la pierderea amprentelor, ceea ce poate avea un impact asupra identificării dumneavoastră în urma scanării amprente.

În plus față de efectele menționate mai sus, atunci când Capecitabine Accord este utilizată singură, reacțiile adverse foarte frecvente, care pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane, sunt:

- durere abdominală
- erupție trecătoare pe piele, uscăciunea pielii sau mâncărime
- oboseală
- pierderea apetitului (anorexie)

Aceste reacții adverse pot deveni severe; de aceea, este important ca **întotdeauna să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră** la apariția oricărei reacții adverse. Medicul dumneavoastră vă poate indica să reduceți doza și/sau să întrerupeți temporar tratamentul cu Capecitabine Accord. Aceasta vă va ajuta să reduceți riscul ca aceste reacții să continue sau să devină severe.

Alte reacții adverse sunt:

Reacțiile adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ:

- scăderea numărului de celule albe sau roșii ale sângelui (observate prin teste de sânge),
- deshidratare, scădere în greutate,
- insomnie, depresie,
- dureri de cap, somnolență, amețală, senzații anormale ale pielii (amorțală sau furnicături), modificări ale gustului,
- senzație de iritare a ochilor, lăcrimare excesivă, înroșirea ochilor (conjunctivită)
- inflamarea venelor (tromboflebită),
- senzație de sufocare, sângerare nazală, tuse, rinoree,
- herpes bucal sau alte infecții herpetice,
- infecții ale plămânilor sau ale sistemului respirator (de exemplu, pneumonie sau bronșită),
- sângerări intestinale, constipație, durere în partea superioară a abdomenului, indigestie, flatulență, uscarea gurii
- erupție trecătoare pe piele, căderea părului (alopecie), înroșirea pielii, uscarea pielii, mâncărime (prurit), decolorarea pielii, descuamarea pielii, inflamarea pielii, boli ale unghiilor
- amorțală sau furnicături ale pielii
- durere a articulațiilor sau a membrelor (extremităților), dureri de piept sau de spate,
- febră, umflarea membrelor, senzație generală de rău

- afectare a funcției ficatului (observată în urma testelor de sânge) și creștere a concentrației de bilirubină din sânge (excretată de către ficat).

Reacțiile adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de persoane) includ:

- infecții ale sângelui, infecții ale tractului urinar, infecții ale pielii, infecții ale nasului și gâtului, infecții fungice (inclusiv ale gurii), gripă, gastroenterită, abces dentar,
- aglomerări sub piele (lipoame),
- scăderea numărului de celule din sânge, inclusiv scăderea numărului de trombocite, scăderea capacității de coagulare a sângelui (observate prin teste de sânge)
- alergii
- diabet, scăderea cantității de potasiu din sânge, malnutriție, creșterea valorii trigliceridelor din sânge
- stare de confuzie, atacuri de panică, dispoziție deprimată, libido scăzut
- dificultăți de vorbire, afectarea memoriei, pierderea coordonării mișcărilor, tulburări de echilibru, leșin, leziuni ale nervilor (neuropatie), probleme în perceperea senzațiilor
- vedere încețoșată sau dublă
- vertij, durere în urechi
- bătăi neregulate ale inimii și palpitații (aritmie), durere de piept și atac de cord (infarct)
- cheaguri de sânge la nivelul venelor profunde, tensiune arterială crescută sau scăzută, bufeuri, răcirea membrelor (a extremităților), pete mov pe piele
- cheaguri de sânge la nivelul venelor pulmonare (embolism pulmonar), colabarea plămânilor, astm, senzație de sufocare în condiții de efort fizic,
- ocluzie intestinală, acumularea de lichid în abdomen, inflamarea intestinului subțire sau a intestinului gros, a stomacului sau a esofagului, durere în partea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal, arsuri în piept (refluxul alimentelor din stomac), scaune cu sânge,
- icter (îngălbenirea pielii și a ochilor)
- ulceratii și bășici pe piele, reacții ale pielii la lumina solară, înroșire a palmelor, umflare a feței sau dureri la nivelul feței
- umflarea sau înțepenirea articulațiilor, dureri ale oaselor, slăbiciune sau rigiditate musculară,
- acumularea de lichid în rinichi, frecvență crescută a urinărilor în timpul nopții, incontinență, prezența sângelui în urină, creșterea valorii creatininei în sânge (un semn de proastă funcționare a rinichilor)
- sângerări neobișnuite din vagin
- umflare (edem), frisoane și rigiditate.

Unele dintre aceste reacții adverse apar mai frecvent atunci când capecitabina se folosește împreună cu alte medicamente pentru tratarea cancerului. Alte reacții adverse care pot apărea în aceste cazuri sunt următoarele:

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) includ:

- scăderea concentrației de sodiu, magneziu sau calciu din sânge, creșterea glicemiei,
- durere neuropată,
- sunete sau vâjâit în urechi (tinitus), pierderea auzului,
- inflamarea venelor,
- sughit, modificări ale vocii,
- durere sau senzație modificată/anormală la nivelul gurii, dureri de maxilar,
- transpirație, transpirație nocturnă,
- spasme musculare,
- dificultăți la urinare, prezența sângelui sau a proteinelor în urină,
- vânătăi sau reacții la locul injecției (provocate de medicamentele administrate în același timp prin injecție).

Reacțiile adverse **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane) includ:

- îngustarea sau blocarea canalului lacrimal (stenoza canalului lacrimal),
- insuficiența hepatică,
- inflamație care duce la disfuncție sau obstrucție a secreției biliare (hepatită colestatică).

- modificări specifice ale electrocardiografei (prelungirea intervalului QT),
- anumite tipuri de aritmii (inclusiv fibrilație ventriculară, torsada vârfurilor și bradicardie).
- inflamație a ochiului care determină durere în ochi și posibile tulburări de vedere
- inflamație a pielii care determină apariția de pete roșii acoperite de cruste, din cauza unei afecțiuni a sistemului imunitar
- angioedem (umflare în principal a feței, buzelor, limbii sau gâtului, mâncărimi și erupții pe piele)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane), includ:

- reacție severă la nivelul pielii cum sunt erupția trecătoare pe piele, ulcerația și formarea de vezicule care pot implica apariția de ulcerații la nivelul gurii, nasului, organelor genitale, mâinilor, picioarelor și a feței (ochi roșii și umflați).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Capecitabine Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP.

Pentru blisterele din aluminiu-aluminiu (blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate) Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Blistere din PVC/PVdC/aluminiu

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Capecitabine Accord

- Substanța activă este capecitabina.
Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 150 mg
Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 300 mg
Fiecare comprimat filmat conține capecitabină 500 mg
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: lactoză anhidră, croscarmeloză sodică, hipromeloză, celuloză microcristalină, stearat de magneziu
 - Filmul comprimatului (pentru 150 mg): hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer, oxid roșu de fer (E172), talc
 - Filmul comprimatului (pentru 300 mg): hipromeloză, dioxid de titan (E171), talc
 - Filmul comprimatului (pentru 500 mg): hipromeloză, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer, oxid roșu de fer (E172), talc

Cum arată Capecitabine Accord și conținutul ambalajului

Capecitabine Accord 150 mg comprimate filmate sunt de culoarea piersicii, nuanță deschisă, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 11,4 mm și lățimea de 5,3 mm, marcate cu „150” pe o față și plane pe cealaltă față.

Capecitabine Accord 300 mg comprimate filmate sunt de culoare albă până la aproape albă, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 14,6 mm și lățimea de 6,7 mm, marcate cu „300” pe o față și plane pe cealaltă față.

Capecitabine Accord 500 mg comprimate filmate sunt de culoarea piersicii, de formă alungită, biconvexă, cu lungimea de 15,9 mm și lățimea de 8,4 mm, marcate cu „500” pe o față și plane pe cealaltă față.

Capecitabine Accord este disponibil în cutii cu blistere a câte 30, 60 sau 120 de comprimate filmate, sau în cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, a câte 30 x 1, 60 x 1 sau 120 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

UA/19788/01/01
UA/19788/01/02
leg 08.12.2022

Переклад макету листка-вкладиша: Інформація для пацієнта
Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
Капецитабін

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію, можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим.
- Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо її симптоми однакові.
- Якщо відбудеться будь-який небажаний симптом, в тому числі будь-який можливий небажаний симптом, якого немає в списку в листку-вкладишу, належить розповісти про це лікарю або фармацевту (Дивіться розділ 4).

Що міститься в цій брошурі:

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд
3. Як приймати Капецитабін Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Капецитабін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується

Капецитабін Аккорд – це лікарський засіб під назвою «цитостатик», який зупиняє ріст ракових клітин. Капецитабін Аккорд містить капецитабін, який сам по собі не є цитостатиком. Лише після засвоєння організмом пацієнта він перетворюється на активний протипухлинний препарат (у пухлинній тканині накопичується більше цієї сполуки, ніж у здоровій).

Капецитабін Аккорд використовується для лікування раку товстої кишки, прямої кишки, шлунка та молочної залози.

Крім того, його призначають лікарі для профілактики рецидиву раку товстої кишки після повного хірургічного видалення пухлини.

Капецитабін Аккорд можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд

Не приймайте Капецитабін Аккорд

- Якщо у вас алергія на капецитабін або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічених у розділі 6). Будь ласка, негайно повідомте свого лікаря.
- Якщо у вас були серйозні реакції на лікування фторпіримідіном (група ліків від раку, таких як фторурацил),
- Якщо ви вагітні або годуєте грудьми,

Д. І. Коломєсик

Вей

- якщо у вас сильно знижена кількість лейкоцитів або тромбоцитів (лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія)
- якщо у вас серйозні проблеми з печінкою або нирками,
- Якщо у вас відсутня активність ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (повний дефіцит DPD)
- Якщо зараз триває лікування бривудином або воно проводилося протягом останніх 4 тижнів у рамках лікування вітряної віспи або оперізувального герпесу.

Попередження та запобіжні заходи

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд, якщо у вас є:

- якщо у вас діагностовано часткове зниження активності ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- якщо у члена сім'ї пацієнта є частковий або повний дефіцит ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- захворювання печінки або нирок
- або будь-коли мали проблеми з серцем (наприклад, нерегулярне серцебиття) або болі в грудях, болі в щелепі та спині внаслідок фізичних вправ або через порушення кровотоку до серця
- захворювання головного мозку (наприклад, пухлина, яка поширилася на мозок) або пошкодження нервів (нейропатія)
- проблеми з кальцієм (виявляється в аналізах крові)
- цукровий діабет
- якщо ви не можете вживати їжу або воду через сильну нудоту та блювання
- діарея
- зневоднення
- порушення рівня іонів у крові (електролітний дисбаланс, виявляється в аналізах крові)
- якщо у вас були проблеми з очима в минулому, оскільки вам може знадобитися додаткове спостереження за вашими очима
- якщо у вас серйозні шкірні реакції.

Дефіцит піримідиндегідрогенази

(DPD): дефіцит DPD – це генетичний стан, який зазвичай не викликає жодних проблем зі здоров'ям, доки пацієнту не призначать певні ліки. Якщо у вас низький рівень DPD і ви приймаєте Капецитабін Аккорд, ризик серйозних побічних реакцій (перерахованих у розділі 4 - «Можливі побічні реакції») підвищується. Рекомендується, щоб пацієнт пройшов скринінг на дефіцит DPD перед початком лікування. Якщо цей фермент виявляється неактивним, пацієнтів не слід лікувати Капецитабіном Аккорд. Якщо активність цього ферменту знижена (часткова недостатність ферменту), лікар може призначити зменшену дозу препарату. Навіть якщо результат тесту DPD негативний, все одно можуть виникнути серйозні та небезпечні для життя побічні реакції.

Діти та підлітки

Капецитабін Аккорд не показаний для застосування дітям та підліткам. Не давайте Капецитабін Аккорд для дітей та підлітків.

Інші ліки та Капецитабін Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта про всі препарати, які ви приймаєте або нещодавно приймали, а також про будь-які препарати, які ви плануєте приймати. Це

Д. І. Коложенко

Вез

особливо важливо, оскільки прийом кількох ліків одночасно може посилити або послабити його дію.

Ви не повинні приймати бривудин (протівірусний препарат для лікування вітряної віспи або оперізуючого лишая) одночасно з лікуванням капецитабіном (включаючи періоди перерви без прийому таблеток).

Якщо ви приймаєте бривудин, вам слід зачекати щонайменше 4 тижні після припинення прийому бривудину, перш ніж почати прийом капецитабіну. Див. розділ «Не приймайте Капецитабін Аккорд».

Ви також повинні бути особливо обережними, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

- препарати від подагри (алопуринол),
- зниження згортання крові (кумарин, варфарин),
- ліки від епілепсії або нападів (фенітоїн)
- протираковий препарат (інтерферон альфа)
- променева терапія та деякі препарати, що використовуються для лікування раку (фолінова кислота, оксалиплатин, бевацизумаб, цисплатин, іринотекан)
- інші ліки для лікування дефіциту фолієвої кислоти.

Капецитабін Аккорд з їжею, напоями та алкоголем

Капецитабін Аккорд слід приймати не пізніше ніж через 30 хвилин після їжі.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте зачати дитину, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Ви не повинні приймати Капецитабін Аккорд, якщо ви вагітні або підозрюєте, що ви вагітні. Не можна годувати грудьми під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 2 тижнів після останньої дози. Пацієнтки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 6 місяців після останньої дози.

Пацієнтки, чий партнери можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 3 місяців після останньої дози.

Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Капецитабін Аккорд може викликати у вас запаморочення, нудоту або втому.

Таким чином, це може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Якщо ви відчуваєте запаморочення, нудоту або втому після прийому цього препарату, не керуйте автомобілем і не керуйте механізмами.

Капецитабін Аккорд містить лактозу

Цей препарат містить лактозу. Якщо у вас виявлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем перед прийомом препарату.

Капецитабін Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Д. І. Коложесна

Бей

3. Як приймати Капецитабін Аккорд

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як сказав вам лікар або фармацевт. Зверніться до свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені.

Капецитабін Аккорд повинен призначати лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Ваш лікар визначить відповідну для вас дозу і відповідне лікування. Доза Капецитабіну Аккорд залежить від площі поверхні тіла. Останній розраховується виходячи з вашого росту і ваги. Звичайна доза для дорослих становить 1250 мг/м^2 поверхні тіла двічі на добу (вранці та ввечері). Ось два приклади: людина вагою 64 кг і зростом 1,64 м має площу поверхні тіла $1,7 \text{ м}^2$ і тому повинна приймати 4 таблетки по 500 мг і 1 таблетку по 150 мг двічі на день. Людина вагою 80 кг і зростом 1,80 м має площу поверхні тіла $2,00 \text{ м}^2$ і повинна приймати 5 таблеток по 500 мг двічі на день.

Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Ваш лікар може порадишити вам приймати комбінацію таблеток 150 мг і 500 мг для кожної дози.

- Приймайте таблетки **вранці та ввечері** за призначенням лікаря.
- Приймайте **таблетки цілими, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після завершення прийому їжі** (сніданок і вечеря). **Таблетки не можна подрібнювати або розрізати. Якщо Ви не можете проковтнути таблетки Капецитабіну Аккорд цілком, повідомте про це свого лікаря.**
- Важливо, щоб усе лікування проходило згідно з призначенням лікаря.

Таблетки Капецитабін Аккорд зазвичай приймають протягом 14 днів, після чого слідує 7-денна перерва (коли таблетки не приймаються). Цей 21-денний період називається одним циклом лікування.

У комбінації з іншими лікарськими засобами звичайна доза для дорослих може становити менше 1250 мг/м^2 площі поверхні тіла, а тривалість прийому таблеток може бути різною (наприклад, щодня, без перерви). Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід, зверніться до свого лікаря якомога швидше, перш ніж приймати наступну дозу.

Якщо ви приймаєте дозу капецитабіну, що перевищує рекомендовану, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота або блювання, діарея, запалення або виразка кишечника або ротової порожнини, біль або кровотеча в кишечнику або шлунку або пригнічення кісткового мозку (зменшення кількості певних типів клітин крові). Якщо ви відчуваєте будь-який із цих симптомів, негайно повідомте свого лікаря.

Якщо ви забули прийняти Капецитабін Аккорд

Не приймайте пропущену дозу. Не використовуйте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу. Необхідно продовжити лікування за призначеною схемою та звернутися до лікаря.

Якщо ви припините прийом Капецитабіну Аккорд

Немає побічних реакцій, пов'язаних із припиненням лікування капецитабіном.

Dr. J. Kolesnik

Dr. J. Kolesnik

Якщо ви приймаєте кумаринові антикоагулянти (що містять, наприклад, фенпрокумон), припинення лікування капецитабіном може вимагати коригування дози антикоагулянту вашим лікарем.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

НЕГАЙНО ПРИПИНІТЬ

приймати Капецитабін Аккорд, і зверніться до лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наступних симптомів:

- **Діарея:** якщо у вас 4 або більше випорожнень протягом дня або діарея вночі.
- **Блювання:** якщо ви блюєте більше одного разу на 24 години.
- **Нудота:** якщо ви втратили апетит, і кількість їжі, яку ви їсте щодня, значно менша, ніж зазвичай.
- **Стоматит:** якщо у вас біль, почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі.
- **Шкірна реакція рук і ніг:** якщо у вас біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках і/або ногах.
- **Лихоманка:** якщо у вас температура вище 38 °С.
- **Інфекція:** якщо ви відчуваєте симптоми інфекції, спричиненої бактеріями, вірусами або іншими організмами.
- **Біль у грудях:** якщо ви відчуваєте біль у центрі грудей, особливо під час фізичних вправ.
- **Синдром Стівенса-Джонсона:** якщо у вас є болісне почервоніння або фіолетовий висип, який поширюється, і з'являються пухирі та/або інші ураження слизової оболонки (наприклад, у ротовій порожнині або губах), особливо якщо в анамнезі у вас є гіперчутливість до світла, респіраторні інфекції (напр. бронхіт) та/або лихоманка.
- **Ангіоневротичний набряк:** якщо ви відчуваєте будь-який із наведених нижче симптомів, негайно зверніться до лікаря, оскільки вам може знадобитися термінова медична допомога: набряк, особливо обличчя, губ, язика або горла, що ускладнює ковтання або дихання, свербіж і висип. Це можуть бути симптоми ангіоневротичного набряку.

При своєчасному виявленні ці побічні реакції зазвичай зникають протягом 2-3 днів після припинення лікування. Якщо побічні реакції не зникають, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може порадишити вам продовжити лікування зі зниженою дозою.

Якщо під час першого циклу лікування виникає стоматит у тяжкій формі (виразки в роті та горлі), мукозит, діарея, нейтропенія (підвищений ризик інфекцій) або нейротоксичність, це може бути пов'язано з дефіцитом DPD (див. розділ 2: «Попередження та застереження»).

Шкірна реакція на руках і ногах може призвести до втрати відбитків пальців (відбитків пальців), що може вплинути на ідентифікацію пацієнта під час їх збору.

Крім того, коли капецитабін використовується окремо, найпоширеніші побічні реакції, які можуть виникнути більше ніж у однієї людини з 10, включають:

- біль у животі
- висип, сухість або свербіж шкіри
- втома
- втрата апетиту (анорексія)

D. J. Tolomeo



Побічні реакції можуть бути дуже серйозними, тому важливо **завжди звертатися до лікаря, як тільки** вони з'являються. У цьому випадку лікар може зменшити дозу та/або тимчасово припинити лікування Капецитабіном Аккорд.

Як правило, це дозволяє зменшити тривалість або тяжкість цих симптомів.

Інші побічні реакції включають:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зменшення кількості лейкоцитів або червоних кров'яних тілець (виявляється в аналізах крові)
- зневоднення, втрата ваги
- безсоння, депресія
- головний біль, сонливість, запаморочення, ненормальне відчуття шкіри, оніміння, поколювання, зміни смакових відчуттів
- подразнення очей, підвищене слезотеча, почервоніння очей (кон'юнктивіт)
- запалення вен (тромбофлебіт)
- задишка, носова кровотеча, кашель, посилення виділень з носа
- герпес та інші вірусні інфекції родини герпесвірусів
- легеневі або респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія або бронхіт)
- кишкова кровотеча, запор, біль у верхній частині живота, розлад травлення, газотворення, сухість у роті
- шкірний висип, випадання волосся (алопеція), почервоніння шкіри, сухість шкіри, свербіж (свербіж), зміна кольору шкіри, втрата шкіри, дерматит, розлад нігтів
- біль у суглобах, кінцівках, грудях або спині
- лихоманка, набряки кінцівок, нудота
- проблеми з печінкою (виявляються в аналізах крові) і підвищення рівня білірубіну в крові (виділяється печінкою)

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):

- інфекція крові, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція шкіри, інфекція носа та горла, грибова інфекція (включаючи порожнину рота), грип, гастроентерит, абсцес зуба
- утворення шишок під шкірою (ліпоми)
- зменшення кількості клітин крові, включаючи тромбоцити (показано в аналізах крові)
- алергічна реакція
- діабет, зниження калію в крові, неправильне харчування, підвищення тригліцеридів у крові
- сплутаність свідомості, напади паніки, зміни настрою з симптомами депресії, зниження статевого потягу
- порушення мови, проблеми з пам'яттю, втрата координації рухів, порушення рівноваги, непритомність, пошкодження нервів (нейропатія) і порушення чутливості
- розмитість або двоїння в очах
- запаморочення, біль у вусі
- нерегулярне серцебиття та відчуття серцебиття (серцева аритмія), біль у грудях та серцевий напад
- тромби в глибоких венах, високий або низький кров'яний тиск, почервоніння, холодні кінцівки, фіолетові плями на шкірі
- тромби в легеневих венах (легенева емболія), колапс легенів, кров'яний кашель, хрипи, задишка при фізичному навантаженні
- кишкова непрохідність, скупчення рідини в черевній порожнині, запалення тонкої або товстої кишки, шлунка або стравоходу, біль внизу живота, дискомфорт у животі, печія (гастроєзофагеальний рефлюкс), наявність крові в калі
- жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)

Dr. J. Bolonchuk

Dr. J. Bolonchuk

- пухирі та виразки на шкірі, реакція шкіри на сонячне світло, червоні руки, набряк або біль обличчя
- набряк або скутість суглобів, біль у кістках, м'язова слабкість або скутість
- накопичення рідини в нирках, почастищення сечовипускань вночі, нетримання сечі, кров у сечі, підвищення рівня креатиніну в крові (ознака ниркової недостатності)
- незвичайна вагінальна кровотеча
- припухлість (набряк), озноб

Поодинокі побічні реакції (які можуть виникнути не більше ніж у 1 із 1000 пацієнтів) включають:

- звуження або закупорку слізних шляхів (звуження слізних шляхів)
- печінкову недостатність,
- запалення, що призводить до порушення жовчовиділення або закупорки жовчних проток (холестатичний гепатит),
- певні зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT)
- певні типи порушень серцевого ритму (включаючи фібриляцію шлуночків, аритмію типу «torsade de pointes» і брадикардію).
- запальні зміни в оці, що викликають біль в очах і можливі розлади зору,
- запалення шкіри, що викликає червоні лускаті ураження, пов'язане із захворюванням імунної системи.
- ангіоневротичний набряк (набряк головним чином обличчя, губ, язика або горла, свербіж і висипання)

Рідкісні побічні реакції (вони можуть виникати не більше ніж у 1 із 10 000 пацієнтів) включають:

- серйозні шкірні реакції, такі як шкірний висип, виразки та пухирі, включаючи пухирі в роті, носі, статевих органах, руках, ногах та очах (червоні та опухлі очі).
- Деякі з побічних реакцій частіше виникають, коли капецитабін використовується з іншими препаратами для лікування раку.

Додаткові побічні реакції з цієї групи:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зниження вмісту натрію, магнію або кальцію в крові, підвищення рівня цукру в крові
- невралгія
- відчуття дзвону у вухах (тиннітус), втрата слуху
- флебіт
- гикавка, зміна голосу
- біль або зміна та/або незвичне відчуття у роті, біль у щелепі
- пітливість, нічна пітливість
- м'язові судоми
- утруднене сечовипускання, кров або білок у сечі
- синці або реакція в місці ін'єкції (спричинена супутнім ін'єкційним наркотиком)

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, включаючи будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо на (контактні дані нижче). Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

Д. І. Коложески

Вез

Польща

Відділ моніторингу побічної дії лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів

Ал. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301, Факс: + 48 22 49 21 309

сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом, включаючи будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції.

5. Як зберігати Капецитабін Аккорд

Зберігати препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та блістері після «EXP».

Застосовується до алюмінію - Алюмінієві блістери

Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Для блістерів з ПВХ/ПВДХ/алюмінію (перфорована стандартна доза).

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Ліки не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути непотрібні ліки.

Така поведінка допоможе захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Капецитабін Аккорд

- Діюча речовина капецитабін.
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну
- Інші інгредієнти:
- Ядро таблетки: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), целюлоза мікрористалічна (РН-101), магнію стеарат.
- плівкове покриття (150 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (Е171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (Е172), тальк.
- плівкове покриття (300 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (Е171), тальк.
- плівкове покриття (500 мг): гіпромелоза(6 cps), титану діоксид (Е171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (Е172), тальк.

Вигляд Капецитабіну Аккорд та вміст упаковки

Капецитабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Dr. J. Stojanowski

Bez

Капецитабін Аккорд доступний у блистерах, що містять 30, 60 або 120 таблеток, вкритих оболонкою, або в перфорованих однодозових блистерах, що містять 30x1, 60x1 або 120x1 таблеток, вкритих оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Цю брошуру затверджено 12/2021.

Детальну інформацію про цей продукт можна знайти на європейському сайті Агентство з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

INP001

10 0903 7 6014228

(6014228) Дата: 20.12.2021 р., 29.12.2021 р.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Переклад макету листка-вкладиша: Інформація для пацієнта
Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
Капецитабін

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію, можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
 - Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
 - Цей препарат призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим.
 - Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо її симптоми однакові.
- Якщо відбудеться будь-який небажаний симптом, в тому числі будь-який можливий небажаний симптом, якого немає в списку в листку-вкладишу, належить розповісти про це лікарю або фармацевту (Дивіться розділ 4).

Що міститься в цій брошурі:

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд
3. Як приймати Капецитабін Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Капецитабін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується

Капецитабін Аккорд – це лікарський засіб під назвою «цитостатик», який зупиняє ріст ракових клітин. Капецитабін Аккорд містить капецитабін, який сам по собі не є цитостатиком. Лише після засвоєння організмом пацієнта він перетворюється на активний протипухлинний препарат (у пухлинній тканині накопичується більше цієї сполуки, ніж у здоровій).

Капецитабін Аккорд використовується для лікування раку товстої кишки, прямої кишки, шлунка та молочної залози.

Крім того, його призначають лікарі для профілактики рецидиву раку товстої кишки після повного хірургічного видалення пухлини.

Капецитабін Аккорд можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд

Не приймайте Капецитабін Аккорд

- Якщо у вас алергія на капецитабін або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічених у розділі 6). Будь ласка, негайно повідомте свого лікаря.
- Якщо у вас були серйозні реакції на лікування фторпіримідином (група ліків від раку, таких як фторурацил),
- Якщо ви вагітні або годуєте грудьми,

Д. / Т. Коложенко /

Вез

- якщо у вас сильно знижена кількість лейкоцитів або тромбоцитів (лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія)
- якщо у вас серйозні проблеми з печінкою або нирками,
- Якщо у вас відсутня активність ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (повний дефіцит DPD)
- Якщо зараз триває лікування бривудином або воно проводилося протягом останніх 4 тижнів у рамках лікування вітряної віспи або оперізувального герпесу.

Попередження та запобіжні заходи

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати Капечитабін Аккорд, якщо у вас є:

- якщо у вас діагностовано часткове зниження активності ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- якщо у члена сім'ї пацієнта є частковий або повний дефіцит ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- захворювання печінки або нирок
- або будь-коли мали проблеми з серцем (наприклад, нерегулярне серцебиття) або болі в грудях, болі в щелепі та спині внаслідок фізичних вправ або через порушення кровотоку до серця
- захворювання головного мозку (наприклад, пухлина, яка поширилася на мозок) або пошкодження нервів (нейропатія)
- проблеми з кальцієм (виявляється в аналізах крові)
- цукровий діабет
- якщо ви не можете вживати їжу або воду через сильну нудоту та блювання
- діарея
- зневоднення
- порушення рівня іонів у крові (електролітний дисбаланс, виявляється в аналізах крові)
- якщо у вас були проблеми з очима в минулому, оскільки вам може знадобитися додаткове спостереження за вашими очима
- якщо у вас серйозні шкірні реакції.

Дефіцит піримідиндегідрогенази

(DPD) : дефіцит DPD – це генетичний стан, який зазвичай не викликає жодних проблем зі здоров'ям, доки пацієнту не призначать певні ліки. Якщо у вас низький рівень DPD і ви приймаєте Капечитабін Аккорд, ризик серйозних побічних реакцій (перерахованих у розділі 4 - «Можливі побічні реакції») підвищується. Рекомендується, щоб пацієнт пройшов скринінг на дефіцит DPD перед початком лікування. Якщо цей фермент виявляється неактивним, пацієнтів не слід лікувати Капечитабіном Аккорд. Якщо активність цього ферменту знижена (часткова недостатність ферменту), лікар може призначити зменшену дозу препарату. Навіть якщо результат тесту DPD негативний, все одно можуть виникнути серйозні та небезпечні для життя побічні реакції.

Діти та підлітки

Капечитабін Аккорд не показаний для застосування дітям та підліткам. Не давайте Капечитабін Аккорд для дітей та підлітків.

Інші ліки та Капечитабін Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта про всі препарати, які ви приймаєте або нещодавно приймали, а також про будь-які препарати, які ви плануєте приймати. Це

D. J. Tolomeo

Dez

особливо важливо, оскільки прийом кількох ліків одночасно може посилити або послабити його дію.

Ви не повинні приймати бривудин (протівірусний препарат для лікування вітряної віспи або оперізного лишаю) одночасно з лікуванням капецитабіном (включаючи періоди перерви без прийому таблеток).

Якщо ви приймаєте бривудин, вам слід зачекати щонайменше 4 тижні після припинення прийому бривудину, перш ніж почати прийом капецитабіну. Див. розділ «Не приймайте Капецитабін Аккорд».

Ви також повинні бути особливо обережними, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

- препарати від подагри (алопуринол),
- зниження згортання крові (кумарин, варфарин),
- ліки від епілепсії або нападів (фенітоїн)
- протираковий препарат (інтерферон альфа)
- променева терапія та деякі препарати, що використовуються для лікування раку (фолінова кислота, оксаліплатин, бевацизумаб, цисплатин, іринотекан)
- інші ліки для лікування дефіциту фолієвої кислоти.

Капецитабін Аккорд з їжею, напоями та алкоголем

Капецитабін Аккорд слід приймати не пізніше ніж через 30 хвилин після їжі.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте зачати дитину, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Ви не повинні приймати Капецитабін Аккорд, якщо ви вагітні або підозрюєте, що ви вагітні. Не можна годувати грудьми під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 2 тижнів після останньої дози. Пацієнтки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 6 місяців після останньої дози.

Пацієнтки, чий партнери можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 3 місяців після останньої дози.

Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Капецитабін Аккорд може викликати у вас запаморочення, нудоту або втому.

Таким чином, це може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Якщо ви відчуваєте запаморочення, нудоту або втому після прийому цього препарату, не керуйте автомобілем і не керуйте механізмами.

Капецитабін Аккорд містить лактозу

Цей препарат містить лактозу. Якщо у вас виявлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем перед прийомом препарату.

Капецитабін Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Dr. J. Holmstedt

Beu

3. Як приймати Капецитабін Аккорд

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як сказав вам лікар або фармацевт. Зверніться до свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені.

Капецитабін Аккорд повинен призначати лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Ваш лікар визначить відповідну для вас дозу і відповідне лікування. Доза Капецитабіну Аккорд залежить від площі поверхні тіла. Останній розраховується виходячи з вашого росту і ваги. Звичайна доза для дорослих становить 1250 мг/м² поверхні тіла двічі на добу (вранці та ввечері). Ось два приклади: людина вагою 64 кг і зростом 1,64 м має площу поверхні тіла 1,7 м² і тому повинна приймати 4 таблетки по 500 мг і 1 таблетку по 150 мг двічі на день. Людина вагою 80 кг і зростом 1,80 м має площу поверхні тіла 2,00 м² і повинна приймати 5 таблеток по 500 мг двічі на день.

Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Ваш лікар може порадити вам приймати комбінацію таблеток 150 мг і 500 мг для кожної дози.

- Приймайте таблетки **вранці та ввечері** за призначенням лікаря.
- Приймайте таблетки **цілими, запиваючи водою**, протягом **30 хвилин після завершення прийому їжі** (сніданок і вечеря). **Таблетки не можна подрібнювати або розрізати. Якщо Ви не можете проковтнути таблетки Капецитабіну Аккорд цілком, повідомте про це свого лікаря.**
- Важливо, щоб усе лікування проходило згідно з призначенням лікаря.

Таблетки Капецитабін Аккорд зазвичай приймають протягом 14 днів, після чого слідує 7-денна перерва (коли таблетки не приймаються). Цей 21-денний період називається одним циклом лікування.

У комбінації з іншими лікарськими засобами звичайна доза для дорослих може становити менше 1250 мг/м² площі поверхні тіла, а тривалість прийому таблеток може бути різною (наприклад, щодня, без перерви). Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід, зверніться до свого лікаря якомога швидше, перш ніж приймати наступну дозу.

Якщо ви приймаєте дозу капецитабіну, що перевищує рекомендовану, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота або блювання, діарея, запалення або виразка кишечника або ротової порожнини, біль або кровотеча в кишечнику або шлунку або пригнічення кісткового мозку (зменшення кількості певних типів клітин крові). Якщо ви відчуваєте будь-який із цих симптомів, негайно повідомте свого лікаря.

Якщо ви забули прийняти Капецитабін Аккорд

Не приймайте пропущену дозу. Не використовуйте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу. Необхідно продовжити лікування за призначеною схемою та звернутися до лікаря.

Якщо ви припините прийом Капецитабіну Аккорд

Немає побічних реакцій, пов'язаних із припиненням лікування капецитабіном.

Dr. J. Golobeski

Dr. J. Golobeski

Якщо ви приймаєте кумаринові антикоагулянти (що містять, наприклад, фенопрокумон), припинення лікування капецитабіном може вимагати коригування дози антикоагулянту вашим лікарем.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

НЕГАЙНО ПРИПИНІТЬ

приймати Капецитабін Аккорд, і зверніться до лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наступних симптомів:

- **Діарея** : якщо у вас 4 або більше випорожнень протягом дня або діарея вночі.
- **Блювання** : якщо ви блюєте більше одного разу на 24 години.
- **Нудота** : якщо ви втратили апетит, і кількість їжі, яку ви їсте щодня, значно менша, ніж зазвичай.
- **Стоматит** : якщо у вас біль, почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі.
- **Шкірна реакція рук і ніг** : якщо у вас біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках і/або ногах.
- **Лихоманка**: якщо у вас температура вище 38 °С.
- **Інфекція**: якщо ви відчуваєте симптоми інфекції, спричиненої бактеріями, вірусами або іншими організмами.
- **Біль у грудях** : якщо ви відчуваєте біль у центрі грудей, особливо під час фізичних вправ.
- **Синдром Стівенса-Джонсона**: якщо у вас є болісне почервоніння або фіолетовий висип, який поширюється, і з'являються пухирі та/або інші ураження слизової оболонки (наприклад, у ротовій порожнині), особливо якщо в анамнезі у вас є гіперчутливість до світла, респіраторні інфекції (напр. бронхіт) та/або лихоманка.
- **Ангіоневротичний набряк**: якщо ви відчуваєте будь-який із наведених нижче симптомів, негайно зверніться до лікаря, оскільки вам може знадобитися термінова медична допомога: набряк, особливо обличчя, губ, язика або горла, що ускладнює ковтання або дихання, свербіж і висип. Це можуть бути симптоми ангіоневротичного набряку.

При своєчасному виявленні ці побічні реакції зазвичай зникають протягом 2-3 днів після припинення лікування. Якщо побічні реакції не зникають, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може порадити вам продовжити лікування зі зниженою дозою.

Якщо під час першого циклу лікування виникає важкий стоматит у тяжкій формі (виразки в роті та горлі), мукозит, діарея, нейтропенія (підвищений ризик інфекцій) або нейротоксичність, це може бути пов'язано з дефіцитом DPD (див. розділ 2: «Попередження та застереження»).

Шкірна реакція на руках і ногах може призвести до втрати відбитків пальців (відбитків пальців), що може вплинути на ідентифікацію пацієнта під час їх збору.

Крім того, коли капецитабін використовується окремо, найпоширеніші побічні реакції, які можуть виникнути більше ніж у однієї людини з 10, включають:

- біль у животі
- висип, сухість або свербіж шкіри
- втома
- втрата апетиту (анорексія)

Д. І. Голоженко

Вез

Побічні реакції можуть бути дуже серйозними, тому важливо завжди звертатися до лікаря, як тільки вони з'являються. У цьому випадку лікар може зменшити дозу та/або тимчасово припинити лікування Капецитабіном Аккорд.

Як правило, це дозволяє зменшити тривалість або тяжкість цих симптомів.

Часті побічні реакції включають:

Поширені побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зменшення кількості лейкоцитів або червоних кров'яних тілець (виявляється в аналізах крові)
- зневоднення, втрата ваги
- безсоння, депресія
- головний біль, сонливість, запаморочення, ненормальне відчуття шкіри, оніміння, поколювання, зміни смакових відчуттів
- подразнення очей, підвищене сльозотеча, почервоніння очей (кон'юнктивіт)
- запалення вен (тромбофлебіт)
- задишка, носова кровотеча, кашель, посилення виділень з носа
- герпес та інші вірусні інфекції родини герпесвірусів
- легеневі або респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія або бронхіт)
- кишкова кровотеча, запор, біль у верхній частині живота, розлад травлення, газоутворення, сухість у роті
- шкірний висип, випадання волосся (алопеція), почервоніння шкіри, сухість шкіри, свербіж (свербіж), зміна кольору шкіри, втрата шкіри, дерматит, розлад нігтів
- біль у суглобах, кінцівках, грудях або спині
- лихоманка, набряки кінцівок, нудота
- проблеми з печінкою (виявляються в аналізах крові) і підвищення рівня білірубіну в крові (виділяється печінкою)

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):

- інфекція крові, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція шкіри, інфекція носа та горла, грибова інфекція (включаючи порожнину рота), грип, гастроентерит, абсцес зуба
- утворення шишок під шкірою (ліпоми)
- зменшення кількості клітин крові, включаючи тромбоцити (показано в аналізах крові)
- алергічна реакція
- діабет, зниження калію в крові, неправильне харчування, підвищення тригліцеридів у крові
- сплутаність свідомості, напади паніки, зміни настрою з симптомами депресії, зниження статевого потягу
- порушення мови, проблеми з пам'яттю, втрата координації рухів, порушення рівноваги, непритомність, пошкодження нервів (нейропатія) і порушення чутливості
- розмитість або двоїння в очах
- запаморочення, біль у вусі
- нерегулярне серцебиття та відчуття серцебиття (серцева аритмія), біль у грудях та серцевий напад
- тромби в глибоких венах, високий або низький кров'яний тиск, почервоніння, холодні кінцівки, фіолетові плями на шкірі
- тромби в легневих венах (легенева емболія), колапс легенів, кров'яний кашель, хрипи, задишка при фізичному навантаженні
- кишкова непрохідність, скупчення рідини в черевній порожнині, запалення тонкої або товстої кишки, шлунка або стравоходу, біль внизу живота, дискомфорт у животі, печія (гастроєзофагеальний рефлюкс), наявність крові в калі
- жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)

Д. / І. Коложеско

Вей

- пухирі та виразки на шкірі, реакція шкіри на сонячне світло, червоні руки, набряк або біль обличчя
- набряк або скутість суглобів, біль у кістках, м'язова слабкість або скутість
- накопичення рідини в нирках, почастищення сечовипускань вночі, нетримання сечі, кров у сечі, підвищення рівня креатиніну в крові (ознака ниркової недостатності)
- незвичайна вагінальна кровотеча
- припухлість (набряк), озноб

Поодинокі побічні реакції (які можуть виникнути не більше ніж у 1 із 1000 пацієнтів) включають:

- звуження або закупорку слізних шляхів (звуження слізних шляхів)
- печінкову недостатність,
- запалення, що призводить до порушення жовчовиділення або закупорки жовчних проток (холестатичний гепатит),
- певні зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT)
- певні типи порушень серцевого ритму (включаючи фібриляцію шлуночків, аритмію типу «torsade de pointes» і брадикардію).
- запальні зміни в оці, що викликають біль в очах і можливі розлади зору,
- запалення шкіри, що викликає червоні лускаті ураження, пов'язане із захворюванням імунної системи.
- ангіоневротичний набряк (набряк головним чином обличчя, губ, язика або горла, свербіж і висипання)

Рідкісні побічні реакції (вони можуть виникати не більше ніж у 1 із 10 000 пацієнтів) включають:

- серйозні шкірні реакції, такі як шкірний висип, виразки та пухирі, включаючи пухирі в роті, носі, статевих органах, руках, ногах та очах (червоні та опухлі очі).
- Деякі з побічних реакцій частіше виникають, коли капецитабін використовується з іншими препаратами для лікування раку.

Додаткові побічні реакції з цієї групи:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зниження вмісту натрію, магнію або кальцію в крові, підвищення рівня цукру в крові
- невралгія
- відчуття дзвону у вухах (тиннітус), втрата слуху
- флебіт
- гикавка, зміна голосу
- біль або зміна та/або незвичне відчуття у роті, біль у щелепі
- пітливість, нічна пітливість
- м'язові судоми
- утруднене сечовипускання, кров або білок у сечі
- синці або реакція в місці ін'єкції (спричинена супутнім ін'єкційним наркотиком)

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, включаючи будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо на сайті Національного агентства з лікарських засобів і медичного обладнання в Румунії

<http://www.anm.ro/>.

вул. Авіатора Санетеску № 48, сектор 1, Бухарест 011478- Румунія,
Тел.: + 4 0757 117 259, Факс: +4 0213 163 497

D. J. Florescu

Beu

e-mail: adr@anm.ro.

Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

5. Як зберігати Капецитабін Аккорд

Зберігати препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та блістері після «EXP».

Застосовується до алюмінію - Алюмінієві блістери

Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Для блістерів з ПВХ/ПВДХ/алюмінію (перфорована стандартна доза).

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Ліки не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути непотрібні ліки.

Така поведінка допоможе захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Капецитабін Аккорд

- Діюча речовина капецитабін.
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну
- Інші інгредієнти:
- Ядро таблетки: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), целюлоза мікрокристалічна (РН-101), магнію стеарат.
- плівкове покриття (150 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (Е171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (Е172), тальк.
- плівкове покриття (300 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (Е171), тальк.
- плівкове покриття (500 мг): гіпромелоза(6 cps), титану діоксид (Е171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (Е172), тальк.

Вигляд Капецитабіну Аккорд та вміст упаковки

Капецитабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд доступний у блістерах, що містять 30, 60 або 120 таблеток, вкритих оболонкою, або в перфорованих однодозових блістерах, що містять 30x1, 60x1 або 120x1 таблеток, вкритих оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Dr. J. Bologhesevici

Dr. J. Bologhesevici

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Цю брошуру затверджено 12/2021.

Детальну інформацію про цей продукт можна знайти на європейському сайті Агентство з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

INP001
10 0904 7 6014226

(6014226) Дата: 16.12.2021 р., 28.12.2021 р.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Д. І. Коломєвська

Бегларян

**Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта
Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта**

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
Капецитабін

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію, можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим.
- Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо її симптоми однакові.
- Якщо відбудеться будь-який небажаний симптом, в тому числі будь-який можливий небажаний симптом, якого немає в списку в листку-вкладишу, належить розповісти про це лікарю або фармацевту (Дивіться розділ 4).

Що міститься в цій брошурі:

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд
3. Як приймати Капецитабін Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Капецитабін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується

Капецитабін Аккорд – це лікарський засіб під назвою «цитостатик», який зупиняє ріст ракових клітин. Капецитабін Аккорд містить капецитабін, який сам по собі не є цитостатиком. Лише після засвоєння організмом пацієнта він перетворюється на активний протипухлинний препарат (у пухлинній тканині накопичується більше цієї сполуки, ніж у здоровій).

Капецитабін Аккорд використовується для лікування раку товстої кишки, прямої кишки, шлунка та молочної залози.

Крім того, його призначають лікарі для профілактики рецидиву раку товстої кишки після повного хірургічного видалення пухлини.

Капецитабін Аккорд можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд

Не приймайте Капецитабін Аккорд

- Якщо у вас алергія на капецитабін або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічених у розділі 6). Будь ласка, негайно повідомте свого лікаря.
- Якщо у вас були серйозні реакції на лікування фторпіримідином (група ліків від раку, таких як фторурацил),
- Якщо ви вагітні або годуєте грудьми,
- якщо у вас сильно знижена кількість лейкоцитів або тромбоцитів (лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія)

Д. І. Коложенко

Вез

- якщо у вас серйозні проблеми з печінкою або нирками,
- Якщо у вас відсутня активність ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (повний дефіцит DPD)
- Якщо зараз триває лікування бривудином або воно проводилося протягом останніх 4 тижнів у рамках лікування вітряної віспи або оперізувального герпесу.

Попередження та запобіжні заходи

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд, якщо у вас є:

- якщо у вас діагностовано часткове зниження активності ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- якщо у члена сім'ї пацієнта є частковий або повний дефіцит ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- захворювання печінки або нирок
- або будь-коли мали проблеми з серцем (наприклад, нерегулярне серцебиття) або болі в грудях, болі в щелепі та спині внаслідок фізичних вправ або через порушення кровотоку до серця
- захворювання головного мозку (наприклад, пухлина, яка поширилася на мозок) або пошкодження нервів (нейропатія)
- проблеми з кальцієм (виявляється в аналізах крові)
- цукровий діабет
- якщо ви не можете вживати їжу або воду через сильну нудоту та блювання
- діарея
- зневоднення
- порушення рівня іонів у крові (електролітний дисбаланс, виявляється в аналізах крові)
- якщо у вас були проблеми з очима в минулому, оскільки вам може знадобитися додаткове спостереження за вашими очима
- якщо у вас серйозні шкірні реакції.

Дефіцит піримідиндегідрогенази

(DPD): дефіцит DPD – це генетичний стан, який зазвичай не викликає жодних проблем зі здоров'ям, доки пацієнту не призначать певні ліки. Якщо у вас низький рівень DPD і ви приймаєте Капецитабін Аккорд, ризик серйозних побічних реакцій (перерахованих у розділі 4 - «Можливі побічні реакції») підвищується. Рекомендується, щоб пацієнт пройшов скринінг на дефіцит DPD перед початком лікування. Якщо цей фермент виявляється неактивним, пацієнтів не слід лікувати Капецитабіном Аккорд. Якщо активність цього ферменту знижена (часткова недостатність ферменту), лікар може призначити зменшену дозу препарату. Навіть якщо результат тесту DPD негативний, все одно можуть виникнути серйозні та небезпечні для життя побічні реакції.

Діти та підлітки

Капецитабін Аккорд не показаний для застосування дітям та підліткам. Не давайте Капецитабін Аккорд для дітей та підлітків.

Інші ліки та Капецитабін Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта про всі препарати, які ви приймаєте або нещодавно приймали, а також про будь-які препарати, які ви плануєте приймати. Це особливо важливо, оскільки прийом кількох ліків одночасно може посилити або послабити його дію.

Д. І. Голодєвський

Фей

Ви не повинні приймати бривудин (противірусний препарат для лікування вітряної віспи або оперізуючого лишая) одночасно з лікуванням капецитабіном (включаючи періоди перерви без прийому таблеток).

Якщо ви приймаєте бривудин, вам слід зачекати щонайменше 4 тижні після припинення прийому бривудину, перш ніж почати прийом капецитабіну. Див. розділ «Не приймайте Капецитабін Аккорд».

Ви також повинні бути особливо обережними, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

- препарати від подагри (алопуринол),
- зниження згортання крові (кумарин, варфарин),
- ліки від епілепсії або нападів (фенітоїн)
- протираковий препарат (інтерферон альфа)
- променева терапія та деякі препарати, що використовуються для лікування раку (фолінова кислота, оксаліплатин, бевацизумаб, цисплатин, іринотекан)
- інші ліки для лікування дефіциту фолієвої кислоти.

Капецитабін Аккорд з їжею, напоями та алкоголем

Капецитабін Аккорд слід приймати не пізніше ніж через 30 хвилин після їжі.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте зачати дитину, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Ви не повинні приймати Капецитабін Аккорд, якщо ви вагітні або підозрюєте, що ви вагітні. Не можна годувати грудьми під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 2 тижнів після останньої дози. Пацієнтки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 6 місяців після останньої дози.

Пацієнтки, чий партнери можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 3 місяців після останньої дози.

Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Капецитабін Аккорд може викликати у вас запаморочення, нудоту або втому.

Таким чином, це може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Якщо ви відчуваєте запаморочення, нудоту або втому після прийому цього препарату, не керуйте автомобілем і не керуйте механізмами.

Капецитабін Аккорд містить лактозу

Цей препарат містить лактозу. Якщо у вас виявлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем перед прийомом препарату.

Капецитабін Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично не містить натрію.

3. Як приймати Капецитабін Аккорд

D. J. Tolomejski

Вет

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як сказав вам лікар або фармацевт. Зверніться до свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені.

Капецитабін Аккорд повинен призначати лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Ваш лікар визначить відповідну для вас дозу і відповідне лікування. Доза Капецитабіну Аккорд залежить від площі поверхні тіла. Останній розраховується виходячи з вашого росту і ваги. Звичайна доза для дорослих становить 1250 мг/м² поверхні тіла двічі на добу (вранці та ввечері). Ось два приклади: людина вагою 64 кг і зростом 1,64 м має площу поверхні тіла 1,7 м² і тому повинна приймати 4 таблетки по 500 мг і 1 таблетку по 150 мг двічі на день. Людина вагою 80 кг і зростом 1,80 м має площу поверхні тіла 2,00 м² і повинна приймати 5 таблеток по 500 мг двічі на день.

Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Ваш лікар може поради вам приймати комбінацію таблеток 150 мг і 500 мг для кожної дози.

- Приймайте таблетки **вранці та ввечері** за призначенням лікаря.
- Приймайте таблетки **цілими, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після завершення прийому їжі** (сніданок і вечеря). **Таблетки не можна подрібнювати або розрізати. Якщо Ви не можете проковтнути таблетки Капецитабіну Аккорд цілком, повідомте про це свого лікаря.**

- Важливо, щоб усе лікування проходило згідно з призначенням лікаря.

Таблетки Капецитабін Аккорд зазвичай приймають протягом 14 днів, після чого слідує 7-денна перерва (коли таблетки не приймаються). Цей 21-денний період називається одним циклом лікування.

У комбінації з іншими лікарськими засобами звичайна доза для дорослих може становити менше 1250 мг/м² площі поверхні тіла, а тривалість прийому таблеток може бути різною (наприклад, щодня, без перерви). Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід

Якщо ви прийняли більше Капецитабіну Аккорд, ніж слід, зверніться до свого лікаря якомога швидше, перш ніж приймати наступну дозу.

Якщо ви приймаєте дозу капецитабіну, що перевищує рекомендовану, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота або блювання, діарея, запалення або виразка кишечника або ротової порожнини, біль або кровотеча в кишечнику або шлунку або пригнічення кісткового мозку (зменшення кількості певних типів клітин крові). Якщо ви відчуваєте будь-який із цих симптомів, негайно повідомте свого лікаря.

Якщо ви забули прийняти Капецитабін Аккорд

Не приймайте пропущену дозу. Не використовуйте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу. Необхідно продовжити лікування за призначеною схемою та звернутися до лікаря.

Якщо ви припините прийом Капецитабіну Аккорд

Немає побічних реакцій, пов'язаних із припиненням лікування капецитабіном.

D. J. Tolosinski

Beu

Якщо ви приймаєте кумаринові антикоагулянти (що містять, наприклад, фенпрокумон), припинення лікування капецитабіном може вимагати коригування дози антикоагулянту вашим лікарем.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

НЕГАЙНО ПРИПИНІТЬ

приймати Капецитабін Аккорд, і зверніться до лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наступних симптомів:

- **Діарея:** якщо у вас 4 або більше випорожнень протягом дня або діарея вночі.
- **Блювання:** якщо ви блюєте більше одного разу на 24 години.
- **Нудота:** якщо ви втратили апетит, і кількість їжі, яку ви їсте щодня, значно менша, ніж зазвичай.
- **Стоматит:** якщо у вас біль, почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі.
- **Шкірна реакція рук і ніг:** якщо у вас біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках і/або ногах.
- **Лихоманка:** якщо у вас температура вище 38 °С.
- **Інфекція:** якщо ви відчуваєте симптоми інфекції, спричиненої бактеріями, вірусами або іншими організмами.
- **Біль у грудях:** якщо ви відчуваєте біль у центрі грудей, особливо під час фізичних вправ.
- **Синдром Стівенса-Джонсона:** якщо у вас є болісне почервоніння або фіолетовий висип, який поширюється, і з'являються пухирі та/або інші ураження слизової оболонки (наприклад, у ротовій порожнині або губах), особливо якщо в анамнезі у вас є гіперчутливість до світла, респіраторні інфекції (напр. бронхіт) та/або лихоманка.
- **Ангіоневротичний набряк:** якщо ви відчуваєте будь-який із наведених нижче симптомів, негайно зверніться до лікаря, оскільки вам може знадобитися термінова медична допомога: набряк, особливо обличчя, губ, язика або горла, що ускладнює ковтання або дихання, свербіж і висип. Це можуть бути симптоми ангіоневротичного набряку.

При своєчасному виявленні ці побічні реакції зазвичай зникають протягом 2-3 днів після припинення лікування. Якщо побічні реакції не зникають, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може порадити вам продовжити лікування зі зниженою дозою.

Якщо під час першого циклу лікування виникає стоматит у тяжкій формі (виразки в роті та горлі), мукозит, діарея, нейтропенія (підвищений ризик інфекцій) або нейротоксичність, це може бути пов'язано з дефіцитом DPD (див. розділ 2: «Попередження та застереження»).

Шкірна реакція на руках і ногах може призвести до втрати відбитків пальців (відбитків пальців), що може вплинути на ідентифікацію пацієнта під час їх збору.

Крім того, коли капецитабін використовується окремо, найпоширеніші побічні реакції, які можуть виникнути більше ніж у однієї людини з 10, включають:

- біль у животі
- висип, сухість або свербіж шкіри
- втома
- втрата апетиту (анорексія)

Dr. T. J. Jones

Dr. J.

Побічні реакції можуть бути дуже серйозними, тому важливо **завжди звертатися до лікаря, як тільки** вони з'являються. У цьому випадку лікар може зменшити дозу та/або тимчасово припинити лікування Капецитабіном Аккорд.

Як правило, це дозволяє зменшити тривалість або тяжкість цих симптомів.

Інші побічні реакції включають:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зменшення кількості лейкоцитів або червоних кров'яних тілець (виявляється в аналізах крові)
- зневоднення, втрата ваги
- безсоння, депресія
- головний біль, сонливість, запаморочення, ненормальне відчуття шкіри, оніміння, поколювання, зміни смакових відчуттів
- подразнення очей, підвищене сльозотеча, почервоніння очей (кон'юнктивіт)
- запалення вен (тромбофлебіт)
- задишка, носова кровотеча, кашель, посилення виділень з носа
- герпес та інші вірусні інфекції родини герпесвірусів
- легеневі або респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія або бронхіт)
- кишкова кровотеча, запор, біль у верхній частині живота, розлад травлення, газоутворення, сухість у роті
- шкірний висип, випадання волосся (алопеція), почервоніння шкіри, сухість шкіри, свербіж (свербіж), зміна кольору шкіри, втрата шкіри, дерматит, розлад нігтів
- біль у суглобах, кінцівках, грудях або спині
- лихоманка, набряки кінцівок, нудота
- проблеми з печінкою (виявляються в аналізах крові) і підвищення рівня білірубіну в крові (виділяється печінкою)

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):

- інфекція крові, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція шкіри, інфекція носа та горла, грибок грибова інфекція (включаючи порожнину рота), грип, гастроентерит, абсцес зуба
- утворення шишок під шкірою (ліпоми)
- зменшення кількості клітин крові, включаючи тромбоцити (показано в аналізах крові)
- алергічна реакція
- діабет, зниження калію в крові, неправильне харчування, підвищення тригліцеридів у крові
- сплутаність свідомості, напади паніки, зміни настрою з симптомами депресії, зниження статевого потягу
- порушення мови, проблеми з пам'яттю, втрата координації рухів, порушення рівноваги, непритомність, пошкодження нервів (нейропатія) і порушення чутливості
- розмитість або двоїння в очах
- запаморочення, біль у вусі
- нерегулярне серцебиття та відчуття серцебиття (серцева аритмія), біль у грудях та серцевий напад
- тромби в глибоких венах, високий або низький кров'яний тиск, почервоніння, холодні кінцівки, фіолетові плями на шкірі
- тромби в легеневих венах (легенева емболія), колапс легенів, кров'яний кашель, хрипи, задишка при фізичному навантаженні
- кишкова непрохідність, скупчення рідини в черевній порожнині, запалення тонкої або товстої кишки, шлунка або стравоходу, біль внизу живота, дискомфорт у животі, печія (гастроєзофагеальний рефлюкс), наявність крові в калі
- жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)

Dr. J. Toloshevskiy

Dr. Toloshevskiy

- пухирі та виразки на шкірі, реакція шкіри на сонячне світло, червоні руки, набряк або біль обличчя
- набряк або скутість суглобів, біль у кістках, м'язова слабкість або скутість
- накопичення рідини в нирках, почастищення сечовипускань вночі, нетримання сечі, кров у сечі, підвищення рівня креатиніну в крові (ознака ниркової недостатності)
- незвичайна вагінальна кровотеча
- припухлість (набряк), озноб

Поодинокі побічні реакції (які можуть виникнути не більше ніж у 1 із 1000 пацієнтів) включають:

- звуження або закупорку слізних шляхів (звуження слізних шляхів)
- печінкову недостатність,
- запалення, що призводить до порушення жовчовиділення або закупорки жовчних проток (холестатичний гепатит),
- певні зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT)
- певні типи порушень серцевого ритму (включаючи фібриляцію шлуночків, аритмію типу «torsade de pointes» і брадикардію).
- запальні зміни в оці, що викликають біль в очах і можливі розлади зору,
- запалення шкіри, що викликає червоні лускаті ураження, пов'язане із захворюванням імунної системи.
- ангіоневротичний набряк (набряк головним чином обличчя, губ, язика або горла, свербіж і висипання)

Рідкісні побічні реакції (вони можуть виникати не більше ніж у 1 із 10 000 пацієнтів) включають:

- серйозні шкірні реакції, такі як шкірний висип, виразки та пухирі, включаючи пухирі в роті, носі, статевих органах, руках, ногах та очах (червоні та опухлі очі).
- Деякі з побічних реакцій частіше виникають, коли капецитабін використовується з іншими препаратами для лікування раку.

Додаткові побічні реакції з цієї групи:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зниження вмісту натрію, магнію або кальцію в крові, підвищення рівня цукру в крові
- невралгія
- відчуття дзвону у вухах (тиннітус), втрата слуху
- флебіт
- гикавка, зміна голосу
- біль або зміна та/або незвичне відчуття у роті, біль у щелепі
- пітливість, нічна пітливість
- м'язові судоми
- утруднене сечовипускання, кров або білок у сечі
- синці або реакція в місці ін'єкції (спричинена супутнім ін'єкційним наркотиком)

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, включаючи будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо на (контактні дані нижче). Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

Dr. J. Tolomeo

Beu

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом, включаючи будь-які можливі побічні реакції, не зазначені в цій інструкції.

5. Як зберігати Капецитабін Аккорд

Зберігати препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та блістері після «EXP».

Застосовується до алюмінію - Алюмінієві блістери

Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Для блістерів з ПВХ/ПВДХ/алюмінію (перфорована стандартна доза).

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Ліки не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути непотрібні ліки.

Така поведінка допоможе захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Капецитабін Аккорд

- Діюча речовина капецитабін.
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну
- Інші інгредієнти:
- Ядро таблетки: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), целюлоза мікрористалічна (РН-101), магнію стеарат.
- плівкове покриття (150 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (E172), тальк.
- плівкове покриття (300 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (E171), тальк.
- плівкове покриття (500 мг): гіпромелоза(6 cps), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (E172), тальк.

Вигляд Капецитабіну Аккорд та вміст упаковки

Капецитабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд доступний у блістерах, що містять 30, 60 або 120 таблеток, вкритих оболонкою, або в перфорованих однодозових блістерах, що містять 30x1, 60x1 або 120x1 таблеток, вкритих оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Dr. J. Tolossek

Dr. J. Tolossek

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Аккорд Хелскеа Б.В.,
вул. Вінхонтлаан 200,
3526 КВ м. Утрехт,
Нідерланди

Цю брошуру затверджено:

Детальну інформацію про цей продукт можна знайти на європейському сайті
Агентство з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш
Арутюнівною*



Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта
Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
 Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
 Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
 Капецитабін

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію, можливо, вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим.
- Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо її симптоми однакові.
- Якщо відбудеться будь-який небажаний симптом, в тому числі будь-який можливий небажаний симптом, якого немає в списку в листку-вкладишу, належить розповісти про це лікарю або фармацевту (Дивіться розділ 4).

Що міститься в цій брошурі:

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд
3. Як приймати Капецитабін Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Капецитабін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він використовується

Капецитабін Аккорд – це лікарський засіб під назвою «цитостатик», який зупиняє ріст ракових клітин. Капецитабін Аккорд містить капецитабін, який сам по собі не є цитостатиком. Лише після засвоєння організмом пацієнта він перетворюється на активний протипухлинний препарат (у пухлинній тканині накопичується більше цієї сполуки, ніж у здоровій).

Капецитабін Аккорд використовується для лікування раку товстої кишки, прямої кишки, шлунка та молочної залози.

Крім того, його призначають лікарі для профілактики рецидиву раку товстої кишки після повного хірургічного видалення пухлини.

Капецитабін Аккорд можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд

Не приймайте Капецитабін Аккорд

- Якщо у вас алергія на капецитабін або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перелічених у розділі 6). Будь ласка, негайно повідомте свого лікаря.
- Якщо у вас були серйозні реакції на лікування фторпіримідином (група ліків від раку, таких як фторурацил),
- Якщо ви вагітні або годуєте грудьми,
- якщо у вас сильно знижена кількість лейкоцитів або тромбоцитів (лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія)

Dr. I. Tolomejska

Beu

- якщо у вас серйозні проблеми з печінкою або нирками,
- Якщо у вас відсутня активність ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (повний дефіцит DPD)
- Якщо зараз триває лікування бривудином або воно проводилося протягом останніх 4 тижнів у рамках лікування вітряної віспи або оперізувального герпесу.

Попередження та запобіжні заходи

Зверніться за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати Капецитабін Аккорд, якщо у вас є:

- якщо у вас діагностовано часткове зниження активності ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- якщо у члена сім'ї пацієнта є частковий або повний дефіцит ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD)
- захворювання печінки або нирок
- або будь-коли мали проблеми з серцем (наприклад, нерегулярне серцебиття) або болі в грудях, болі в щелепі та спині внаслідок фізичних вправ або через порушення кровотоку до серця
- захворювання головного мозку (наприклад, пухлина, яка поширилася на мозок) або пошкодження нервів (нейропатія)
- проблеми з кальцієм (виявляється в аналізах крові)
- цукровий діабет
- якщо ви не можете вживати їжу або воду через сильну нудоту та блювання
- діарея
- зневоднення
- порушення рівня іонів у крові (електролітний дисбаланс, виявляється в аналізах крові)
- якщо у вас були проблеми з очима в минулому, оскільки вам може знадобитися додаткове спостереження за вашими очима
- якщо у вас серйозні шкірні реакції.

Дефіцит піримідиндегідрогенази

(DPD) : дефіцит DPD – це генетичний стан, який зазвичай не викликає жодних проблем зі здоров'ям, доки пацієнту не призначать певні ліки. Якщо у вас низький рівень DPD і ви приймаєте Капецитабін Аккорд, ризик серйозних побічних реакцій (перерахованих у розділі 4 - «Можливі побічні реакції») підвищується. Рекомендується, щоб пацієнт пройшов скринінг на дефіцит DPD перед початком лікування. Якщо цей фермент виявляється неактивним, пацієнтів не слід лікувати Капецитабіном Аккорд. Якщо активність цього ферменту знижена (часткова недостатність ферменту), лікар може призначити зменшену дозу препарату. Навіть якщо результат тесту DPD негативний, все одно можуть виникнути серйозні та небезпечні для життя побічні реакції.

Діти та підлітки

Капецитабін Аккорд не показаний для застосування дітям та підліткам. Не давайте Капецитабін Аккорд для дітей та підлітків.

Інші ліки та Капецитабін Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта про всі препарати, які ви приймаєте або нещодавно приймали, а також про будь-які препарати, які ви плануєте приймати. Це особливо важливо, оскільки прийом кількох ліків одночасно може посилити або послабити його дію.

Dr. I. Galovska

Dr. Galovska

Ви не повинні приймати бривудин (протівірусний препарат для лікування вітряної віспи або оперізуючого лишая) одночасно з лікуванням капецитабіном (включаючи періоди перерви без прийому таблеток).

Якщо ви приймаєте бривудин, вам слід зачекати щонайменше 4 тижні після припинення прийому бривудину, перш ніж почати прийом капецитабіну. Див. розділ «Не приймайте Капецитабін Аккорд».

Ви також повинні бути особливо обережними, якщо ви приймаєте будь-які з наступних ліків:

- препарати від подагри (алопуринол),
- зниження згортання крові (кумарин, варфарин),
- ліки від епілепсії або нападів (фенітоїн)
- протираковий препарат (інтерферон альфа)
- променева терапія та деякі препарати, що використовуються для лікування раку (фолінова кислота, оксаліплатин, бевацизумаб, цисплатин, іринотекан)
- інші ліки для лікування дефіциту фолієвої кислоти.

Капецитабін Аккорд з їжею, напоями та алкоголем

Капецитабін Аккорд слід приймати не пізніше ніж через 30 хвилин після їжі.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте зачати дитину, зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей препарат.

Ви не повинні приймати Капецитабін Аккорд, якщо ви вагітні або підозрюєте, що ви вагітні. Не можна годувати грудьми під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 2 тижнів після останньої дози. Пацієнтки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 6 місяців після останньої дози.

Пацієнтки, чий партнери можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування Капецитабіном Аккорд і протягом 3 місяців після останньої дози.

Водіння автотранспорту та робота з механізмами

Капецитабін Аккорд може викликати у вас запаморочення, нудоту або втому.

Таким чином, це може погіршити вашу здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Якщо ви відчуваєте запаморочення, нудоту або втому після прийому цього препарату, не керуйте автомобілем і не керуйте механізмами.

Капецитабін Аккорд містить лактозу

Цей препарат містить лактозу. Якщо у вас виявлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем перед прийомом препарату.

Капецитабін Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично не містить натрію.

3. Як приймати Капецитабін Аккорд

Д. І. Толочески

Вез

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як сказав вам лікар або фармацевт. Зверніться до свого лікаря або фармацевта, якщо ви не впевнені.

Капечитабін Аккорд повинен призначати лише лікар, який має досвід застосування протипухлинних препаратів.

Ваш лікар визначить відповідну для вас дозу і відповідне лікування. Доза Капечитабіну Аккорд залежить від площі поверхні тіла. Останній розраховується виходячи з вашого росту і ваги. Звичайна доза для дорослих становить 1250 мг/м² поверхні тіла двічі на добу (вранці та ввечері). Ось два приклади: людина вагою 64 кг і зростом 1,64 м має площу поверхні тіла 1,7 м² і тому повинна приймати 4 таблетки по 500 мг і 1 таблетку по 150 мг двічі на день. Людина вагою 80 кг і зростом 1,80 м має площу поверхні тіла 2,00 м² і повинна приймати 5 таблеток по 500 мг двічі на день.

Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Ваш лікар може порадишити вам приймати комбінацію таблеток 150 мг і 500 мг для кожної дози.

- Приймайте таблетки **вранці та ввечері** за призначенням лікаря.
- Приймайте таблетки **цілими, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після завершення прийому їжі** (сніданок і вечеря). **Таблетки не можна подрібнювати або розрізати. Якщо Ви не можете проковтнути таблетки Капечитабіну Аккорд цілком, повідомте про це свого лікаря.**
- Важливо, щоб усе лікування проходило згідно з призначенням лікаря.

Таблетки Капечитабін Аккорд зазвичай приймають протягом 14 днів, після чого слідує 7-денна перерва (коли таблетки не приймаються). Цей 21-денний період називається одним циклом лікування.

У комбінації з іншими лікарськими засобами звичайна доза для дорослих може становити менше 1250 мг/м² площі поверхні тіла, а тривалість прийому таблеток може бути різною (наприклад, щодня, без перерви). Ваш лікар повідомить вам, яку дозу приймати, коли та як довго продовжувати приймати таблетки.

Якщо ви прийняли більше Капечитабіну Аккорд, ніж слід

Якщо ви прийняли більше Капечитабіну Аккорд, ніж слід, зверніться до свого лікаря якомога швидше, перш ніж приймати наступну дозу.

Якщо ви приймаєте дозу капечитабіну, що перевищує рекомендовану, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота або блювання, діарея, запалення або виразка кишечника або ротової порожнини, біль або кровотеча в кишечнику або шлунку або пригнічення кісткового мозку (зменшення кількості певних типів клітин крові). Якщо ви відчуваєте будь-який із цих симптомів, негайно повідомте свого лікаря.

Якщо ви забули прийняти Капечитабін Аккорд

Не приймайте пропущену дозу. Не використовуйте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу. Необхідно продовжити лікування за призначеною схемою та звернутися до лікаря.

Якщо ви припините прийом Капечитабіну Аккорд

Немає побічних реакцій, пов'язаних із припиненням лікування капечитабіном.

Dr. I. Tolosenski

Beu

Якщо ви приймаєте кумаринові антикоагулянти (що містять, наприклад, фенпрокумон), припинення лікування капецитабіном може вимагати коригування дози антикоагулянту вашим лікарем.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

НЕГАЙНО ПРИПИНІТЬ

приймати Капецитабін Аккорд, і зверніться до лікаря, якщо у вас виникли будь-які з наступних симптомів:

- **Діарея:** якщо у вас 4 або більше випорожнень протягом дня або діарея вночі.
- **Блювання:** якщо ви блюєте більше одного разу на 24 години.
- **Нудота:** якщо ви втратили апетит, і кількість їжі, яку ви їсте щодня, значно менша, ніж зазвичай.
- **Стоматит:** якщо у вас біль, почервоніння, набряк або виразки у роті та/або горлі.
- **Шкірна реакція рук і ніг:** якщо у вас біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках і/або ногах.
- **Лихоманка:** якщо у вас температура вище 38 °С.
- **Інфекція:** якщо ви відчуваєте симптоми інфекції, спричиненої бактеріями, вірусами або іншими організмами.
- **Біль у грудях:** якщо ви відчуваєте біль у центрі грудей, особливо під час фізичних вправ.
- **Синдром Стівенса-Джонсона:** якщо у вас є болісне почервоніння або фіолетовий висип, який поширюється, і з'являються пухирі та/або інші ураження слизової оболонки (наприклад, у ротовій порожнині або губах), особливо якщо в анамнезі у вас є гіперчутливість до світла, респіраторні інфекції (напр. бронхіт) та/або лихоманка.
- **Ангіоневротичний набряк:** якщо ви відчуваєте будь-який із наведених нижче симптомів, негайно зверніться до лікаря, оскільки вам може знадобитися термінова медична допомога: набряк, особливо обличчя, губ, язика або горла, що ускладнює ковтання або дихання, свербіж і висип. Це можуть бути симптоми ангіоневротичного набряку.

При своєчасному виявленні ці побічні реакції зазвичай зникають протягом 2-3 днів після припинення лікування. Якщо побічні реакції не зникають, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може порадишити вам продовжити лікування зі зниженою дозою.

Якщо під час першого циклу лікування виникає стоматит у тяжкій формі (виразки в роті та горлі), мукозит, діарея, нейтропенія (підвищений ризик інфекцій) або нейротоксичність, це може бути пов'язано з дефіцитом DPD (див. розділ 2: «Попередження та застереження»).

Шкірна реакція на руках і ногах може призвести до втрати відбитків пальців (відбитків пальців), що може вплинути на ідентифікацію пацієнта під час їх збору.

Крім того, коли капецитабін використовується окремо, найпоширеніші побічні реакції, які можуть виникнути більше ніж у однієї людини з 10, включають:

- біль у животі
- висип, сухість або свербіж шкіри
- втома
- втрата апетиту (анорексія)

Dr. J. Kovalovskiy

Вей

Побічні реакції можуть бути дуже серйозними, тому важливо **завжди звертатися до лікаря, як тільки** вони з'являються. У цьому випадку лікар може зменшити дозу та/або тимчасово припинити лікування Капецитабіном Аккорд.

Як правило, це дозволяє зменшити тривалість або тяжкість цих симптомів.

Інші побічні реакції включають:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зменшення кількості лейкоцитів або червоних кров'яних тілець (виявляється в аналізах крові)
- зневоднення, втрата ваги
- безсоння, депресія
- головний біль, сонливість, запаморочення, ненормальне відчуття шкіри, оніміння, поколювання, зміни смакових відчуттів
- подразнення очей, підвищене сльозотеча, почервоніння очей (кон'юнктивіт)
- запалення вен (тромбофлебіт)
- задишка, носова кровотеча, кашель, посилення виділень з носа
- герпес та інші вірусні інфекції родини герпесвірусів
- легеневі або респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія або бронхіт)
- кишкова кровотеча, запор, біль у верхній частині живота, розлад травлення, газоутворення, сухість у роті
- шкірний висип, випадання волосся (алопеція), почервоніння шкіри, сухість шкіри, свербіж (свербіж), зміна кольору шкіри, втрата шкіри, дерматит, розлад нігтів
- біль у суглобах, кінцівках, грудях або спині
- лихоманка, набряки кінцівок, нудота
- проблеми з печінкою (виявляються в аналізах крові) і підвищення рівня білірубину в крові (виділяється печінкою)

Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):

- інфекція крові, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція шкіри, інфекція носа та горла, грибок грибка інфекція (включаючи порожнину рота), грип, гастроентерит, абсцес зуба
- утворення шишок під шкірою (ліпоми)
- зменшення кількості клітин крові, включаючи тромбоцити (показано в аналізах крові)
- алергічна реакція
- діабет, зниження калію в крові, неправильне харчування, підвищення тригліцеридів у крові
- сплутаність свідомості, напади паніки, зміни настрою з симптомами депресії, зниження статевого потягу
- порушення мови, проблеми з пам'яттю, втрата координації рухів, порушення рівноваги, непритомність, пошкодження нервів (нейропатія) і порушення чутливості
- розмитість або двоїння в очах
- запаморочення, біль у вусі
- нерегулярне серцебиття та відчуття серцебиття (серцева аритмія), біль у грудях та серцевий напад
- тромби в глибоких венах, високий або низький кров'яний тиск, почервоніння, холодні кінцівки, фіолетові плями на шкірі
- тромби в легеневих венах (легенева емболія), колапс легенів, кров'яний кашель, хрипи, задишка при фізичному навантаженні
- кишкова непрохідність, скупчення рідини в черевній порожнині, запалення тонкої або товстої кишки, шлунка або стравоходу, біль внизу живота, дискомфорт у животі, печія (гастроєзофагеальний рефлюкс), наявність крові в калі
- жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)

Dr. J. Talonessino

Beuf

- пухирі та виразки на шкірі, реакція шкіри на сонячне світло, червоні руки, набряк або біль обличчя
- набряк або скутість суглобів, біль у кістках, м'язова слабкість або скутість
- накопичення рідини в нирках, почастищення сечовипускань вночі, нетримання сечі, кров у сечі, підвищення рівня креатиніну в крові (ознака ниркової недостатності)
- незвичайна вагінальна кровотеча
- припухлість (набряк), озноб

Поодинокі побічні реакції (які можуть виникнути не більше ніж у 1 із 1000 пацієнтів) включають:

- звуження або закупорку слізних шляхів (звуження слізних шляхів)
- печінкову недостатність,
- запалення, що призводить до порушення жовчовиділення або закупорки жовчних проток (холестатичний гепатит),
- певні зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT)
- певні типи порушень серцевого ритму (включаючи фібриляцію шлуночків, аритмію типу «torsade de pointes» і брадикардію).
- запальні зміни в оці, що викликають біль в очах і можливі розлади зору,
- запалення шкіри, що викликає червоні лускаті ураження, пов'язане із захворюванням імунної системи.
- ангіоневротичний набряк (набряк головним чином обличчя, губ, язика або горла, свербіж і висипання)

Рідкісні побічні реакції (вони можуть виникати не більше ніж у 1 із 10 000 пацієнтів) включають:

- серйозні шкірні реакції, такі як шкірний висип, виразки та пухирі, включаючи пухирі в роті, носі, статевих органах, руках, ногах та очах (червоні та опухлі очі).
- Деякі з побічних реакцій частіше виникають, коли капецитабін використовується з іншими препаратами для лікування раку.

Додаткові побічні реакції з цієї групи:

Часті побічні реакції (можуть спостерігатися у 1 з 10 осіб):

- зниження вмісту натрію, магнію або кальцію в крові, підвищення рівня цукру в крові
- невралгія
- відчуття дзвону у вухах (тиннітус), втрата слуху
- флебіт
- гикавка, зміна голосу
- біль або зміна та/або незвичне відчуття у роті, біль у щелепі
- пітливість, нічна пітливість
- м'язові судоми
- утруднене сечовипускання, кров або білок у сечі
- синці або реакція в місці ін'єкції (спричинена супутнім ін'єкційним наркотиком)
- утруднене сечовипускання, кров або білок у сечі
- синці або реакція в місці ін'єкції (спричинена супутнім ін'єкційним наркотиком)

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, включаючи будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо на (контактні дані нижче). Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього препарату.

Dr. I. Tolosovskiy

Dr. J.

5. Як зберігати Капечитабін Аккорд

Зберігати препарат у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та блістері після «EXP».

Застосовується до алюмінію - Алюмінієві блістери

Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.

Для блістерів з ПВХ/ПВДХ/алюмінію (перфорована стандартна доза).

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Ліки не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викинути непотрібні ліки.

Така поведінка допоможе захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Капечитабін Аккорд

- Діюча речовина капечитабін.
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капечитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капечитабіну
- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капечитабіну
- Інші інгредієнти:
- Ядро таблетки: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), целюлоза мікрокристалічна (РН-101), магнію стеарат.
- плівкове покриття (150 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (E172), тальк.
- плівкове покриття (300 мг): гіпромелоза (6 cps), титану діоксид (E171), тальк.
- плівкове покриття (500 мг): гіпромелоза(6 cps), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний (E172), тальк.

Вигляд Капечитабіну Аккорд та вміст упаковки

Капечитабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капечитабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капечитабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капечитабін Аккорд доступний у блістерах, що містять 30, 60 або 120 таблеток, вкритих оболонкою, або в перфорованих однодозових блістерах, що містять 30x1, 60x1 або 120x1 таблеток, вкритих оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх,

Dr. J. P. Lopez

[Handwritten signature]

08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.,
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Аккорд Хелскеа Б.В.,
вул. Вінхонтлаан 200,
3526 КВ м. Утрехт,
Нідерланди

Цю брошуру затверджено:

Детальну інформацію про цей продукт можна знайти на європейському сайті
Агентство з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш
Арутюнівною*



Д. І. Голованюк

UA/19788/01/01
UA/19788/01/02
big 08.12.2022

1

Переклад короткої характеристики лікарського засобу

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Капецитабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Капецитабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Капецитабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну.

Допоміжна речовина з відомим дією

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 7 мг безводної лактози.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 15 мг безводної лактози

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 25 мг безводної лактози
Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Терапевтичні показання

Капецитабін Аккорд показаний для лікування:

- для допоміжного лікування пацієнтів після хірургічного втручання на рак товстої кишки III стадії (стадія C за Дьюком) (див. розділ 5.1).

Д. / Т. Коломєска

Вей

- метастатичного колоректального раку (див. розділ 5.1).
- лікування першої лінії прогресуючого раку шлунка в поєднанні зі схемою на основі платини (див. розділ 5.1).

У комбінації з доцетакселом (див. розділ 5.1) для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія мала включати антрациклін.

Як монотерапія для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності таксанів та схеми хіміотерапії, що містить антрацикліни, або для яких подальша терапія антрациклінами не показана.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Капецитабін Аккорд повинен призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Рекомендується ретельний моніторинг протягом першого циклу лікування всім пацієнтам.

Лікування слід припинити, якщо захворювання прогресує або спостерігають надзвичайну токсичність, що виникає. Розраховують стандартну та зменшену дози згідно до площі поверхні тіла, для старту надаються дози Капецитабіну Аккорд 1250 мг/м^2 та 1000 мг/м^2 в таблицях 1 і 2, відповідно.

Дозування

Рекомендоване дозування (див. розділ 5.1)

Монотерапія

Рак товстої кишки, прямої кишки та молочної залози

Призначається як монотерапія, рекомендована початкова доза капецитабіну для допоміжного лікування раку товстої кишки, для лікування метастатичного колоректального раку або місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози - 1250 мг/м^2 двічі на день (ранок і вечір; еквівалентно 2500 мг/м^2 загальній добовій дозі) протягом 14 днів з наступною 7-денною перервою. Ад'ювантне лікування пацієнтів із раком товстої кишки III стадії рекомендовано протягом 6 місяців.

Комбінована терапія

Рак товстої кишки, прямої кишки та шлунка

У комбінованій терапії, рекомендована початкова доза капецитабіну повинна бути зменшеною до $800\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ при введенні двічі на день на 14 наступних днів та 7-денним періодом перерви або до 625 мг/м^2 двічі на день при безперервному введенні (див. розділ 5.1). Для поєднання з іринотеканом рекомендована початкова доза становить 800 мг/м^2 при введенні двічі щодня по 14 наступних днів та 7-денний період перерви в поєднанні з іринотеканом 200 мг/м^2 на добу 1. Включення Бевацизумаб у комбінованій схемі не впливає на початкову терапевтичну дозу капецитабіну.

Премедикація для підтримки адекватного зволоження та проти блювання відповідно до короткої характеристики цисплатину повинна бути розпочата до введення цисплатину для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабін плюс цисплатин. Премедикація с протиблювотними засобами відповідно до анотації до короткої характеристики оксаліплатину рекомендовано пацієнтам, що отримують комбінацію капецитабін плюс оксаліплатин.

Ад'ювантне лікування пацієнтів із раком товстої кишки III стадії рекомендовано протягом 6 місяців.

Рак молочної залози

Д. І. Толочевський

Вей

У поєднанні з доцетакселом рекомендована початкова доза капецитабіну для лікування метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м² двічі на добу протягом 14 днів з наступною 7-денною перервою, у поєднанні з доцетакселом у дозі 75 мг/м² протягом 1 години, внутрішньовенна інфузія кожні 3 тижні.

Премедикацію пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, відповідно до короткої характеристики препарату доцетаксел слід розпочинати до введення доцетакселу для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабіну та доцетакселу.

Розрахунок дози Капецитабіну Аккорд

Таблиця 1 Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1250 мг/м².

Рівень дози 1250 мг/м ² (двічі на день)						
Площа поверхні тіла (м ²)	Повна доза, 1250 мг/м ² Доза на прийом (мг)	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75 %)	Знижена доза (50 %)
		150 мг	300 мг	500 мг	950 мг/м ² Доза на прийом (мг)	625 мг/м ² Доза на прийом (мг)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650 рік	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800 рік	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000 рік	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650 рік	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800 рік	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950 рік	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000 рік	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Таблиця 2 Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1000 мг/м².

Рівень дози 1000 мг/м ² (двічі на день)						
Площа поверхні тіла (м ²)	Повна доза, 1000 мг/м ² Доза на прийом (мг)	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75 %)	Знижена доза (50 %)
		150 мг	300 мг	500 мг	750 мг/м ² Доза на прийом (мг)	500 мг/м ² Доза на прийом (мг)
≤1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750 рік	1	2	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800 рік	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000 рік	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750 рік	1100

Д. І. Голоженко

Вез

Корекція дози під час лікування

Загальна

Токсичність до введення капецитабіну може керуватися симптоматичним лікуванням та/або зміною дози (переривання лікування або зменшення дози). Якщо відбулось одноразове зменшення дози, її не слід збільшувати пізніше. Лікарю слід розглянути, чи є наслідки такої токсичності як малоймовірними для серйозних наслідків або небезпеки для життя, наприклад, якщо виявлені алопеція, зміна смаку, зміни нігтьової пластини, лікування можна продовжити при такій самій дозі без її зменшення або переривання. Хворим, що приймають капецитабін слід повідомити про необхідність негайного припинення лікування якщо відбувається помірна або тяжка токсичність. Пропуск дози капецитабіну не змінюють токсичність. Про це зазначено в рекомендації зміни дози при токсичності:

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг і 500 мг

Таблиця 3 Графік зниження дози капецитабіну (3-тижневий цикл або безперервне лікування).

Ступені токсичності*	Доза, що змінюється протягом циклу лікування	Коригування дози для наступного циклу/дози (% від початкової дози)
• 1 клас	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
• 2 клас		
- 1-а поява	Перервати, поки не буде вирішено до оцінки 0-1	100 %
- 2-а поява		75 %
- 3-я поява		50 %
- 4-а поява	Назавжди припинити лікування	Не застосовується
• 3 клас		
- 1-а поява	Перервати, поки не буде вирішено до оцінки 0-1	75 %
- 2-а поява		50 %
- 3-я поява		Не застосовується
• 4 клас		
- 1-а поява	Припинити назавжди або Якщо лікар вважає, що продовження відповідає інтересам пацієнта, перервати, доки не буде вирішено до рівня 0-1	50 %
- 2-а поява	Припинити назавжди	Не застосовується

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг

Таблиця 4 Графік зниження дози капецитабіну (3-тижневий цикл або безперервне лікування).

Рівень дози 1250 мг/м ² (двічі на день)						
	Повна доза, 1250 мг/м ²	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75 %)	Знижена доза (50 %)
		150 мг	300 мг	500 мг	950 мг/м ²	625 мг/м ²
Площа поверхні тіла (м ²)	Доза на прийом (мг)				Доза на прийом (мг)	Доза на прийом (мг)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800

Д.І.Толовська

Вез

1,27 - 1,38	1650 рік	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800 рік	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000 рік	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650 рік	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800 рік	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950 рік	1300
2.07 - 2.18	2650	1	-	5	2000 рік	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

*Згідно до даних Клінічної Дослідної групи Національного Інституту Онкології Канади (NCIC CTG) Критерії Загальної токсичності (версія 1) або загальна термінологія Критерієв несприятливих явищ (СТСАЕ) Онкотерапія, Програма оцінювання, Національна програма США Інститут онкології, версія 4.0. Стосовно долонно-ножного синдрому та гіпербілірубінемії див розділ 4.4.

Гематологія

Пацієнти з початковим рівнем нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ не повинні отримувати лікування капецитабіном. Якщо згідно позапланової лабораторної оцінки протягом циклу лікування виявлено, що кількість нейтрофілів кількість падає нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ або що кількість тромбоцитів падає нижче $75 \times 10^9/\text{л}$, лікування капецитабіном має перериватись.

Модифікація дози при токсичності, коли капецитабін використовується як 3-тижневий цикл у комбінації з іншими лікарськими засобами

Модифікацію дози при токсичності, коли капецитабін використовується 3 рази на тиждень циклу в комбінації з іншими лікарськими засобами слід проводити відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідного резюме характеристики продукту для іншого лікарського засобу(ів).

На початку циклу лікування, якщо показана відстрочка лікування капецитабіном або іншим лікарським засобом (засобами), тоді застосування всієї терапії слід відкласти, доки не будуть виконані вимоги для відновлення всіх лікарських засобів.

Під час циклу лікування тих токсичних явищ, які розглядає лікар, якщо це не пов'язано з капецитабіном, прийом капецитабіну слід продовжити, а дозу іншого лікарського засобу слід скоригувати відповідно до відповідної інформації про призначення.

Якщо інший лікарський засіб(-и) необхідно припинити назавжди, лікування капецитабіном можна відновити, коли будуть виконані вимоги для відновлення капецитабіну.

Ця порада стосується всіх показань і всіх особливих груп населення.

Модифікація дози з огляду на токсичність при постійному застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами

Модифікація дози для зменшення токсичності при постійному застосуванні капецитабіну у поєднанні з іншими лікарськими засобами має бути зроблена відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та згідно до відповідного резюме характеристики продукту для іншого лікарського засобу(ів).

Коригування дози для особливих груп населення

Порушення функції печінки

Недостатньо даних щодо безпеки та ефективності для пацієнтів з порушенням функції печінки, щоб надати рекомендації щодо корекції дози. Немає інформації про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту.

Д. І. Ставоженко



Порушення функції нирок

Капецитабін протипоказаний у пацієнтів з суттєвим порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв [Кокрофт і Gault] на початковому рівні). При патології 3 або 4 ступеня несприятливі реакції у пацієнтів з помірним порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв на початку) збільшуються порівняно з загальним населенням. У хворих із середньою нирковою недостатністю на вихідному рівні, слід знижувати дози до 75 % для а для старту рекомендована доза становить 1250 мг/м². У хворих із середнім порушення функції нирок на базовій лінії, немає потреби скорочення початкової дози 1000 мг/м². У пацієнтів з легким порушення функції нирок (кліренс креатиніну 51-80 мл/хв на початковому рівні) без регулювання рекомендована початкова доза. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг і швидке лікування з перериванням, якщо у пацієнта розвивається несприятливий ступінь 2, 3 або 4 подія під час лікування і подальше коригування дози, як зазначено в таблиці 3 вище. Якщо під час лікування розрахований кліренс креатиніну знижується до значення нижче 30 мл/хв, прийом Капецитабіну Аккорд слід припинити. Ці рекомендації щодо корекції дози при порушенні функції нирок стосуються як монотерапії, так і комбінованого застосування (див. також розділ «Люди похилого віку» нижче).

Люди похилого віку

Під час монотерапії капецитабіном корекція початкової дози не потрібна. Однак побічні реакції 3 або 4 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися частіше у пацієнтів віком ≥ 60 років порівняно з молодшими пацієнтами.

Коли капецитабін застосовувався в комбінації з іншими лікарськими засобами, у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) спостерігалось більше побічних реакцій 3-го та 4-го ступенів, у тому числі тих, що призводили до припинення лікування, порівняно з молодшими пацієнтами. Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів віком ≥ 60 років.

- У комбінації з доцетакселом: збільшилась захворюваність 3 класу або 4 побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, і пов'язані з лікуванням серйозні побічні реакції спостерігались у пацієнтів 60 років або більше (див. розділ 5.1). Для пацієнтів 60 років або більше, початкова доза капецитабіну знижується до 75 % (950 мг/м² двічі на день). Якщо відсутність токсичності спостерігається у пацієнтів ≥ 60 років, знижена початкова доза капецитабіну у комбінації з доцетакселом, може будьте з обережністю підвищена до 1250 мг/м² двічі на день.

Педіатричне населення

Немає відповідного застосування капецитабіну в педіатричній популяції за показаннями для лікування раку товстої кишки, колоректального раку, раку шлунка та молочної залози.

Спосіб застосування

Таблетки Капецитабіну Аккорд слід ковтати цілими, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після їди. Таблетки Капецитабіну Аккорд не слід подрібнювати або розрізати.

4.3 Протипоказання

- Серйозні та несподівані реакції на терапію фторпіримідином в анамнезі,
- Підвищена чутливість до капецитабіну або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1, або до фторурацилу,
- Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (див. розділ 4.4) під час вагітності та годування груддю,
- У пацієнтів із тяжкою лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією,
- У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю,
- У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв)
- Нещодавнє або супутнє лікування бривудином (див. розділи 4.4 і 4.5 щодо взаємодії між лікарськими засобами). Якщо існують протипоказання до будь-якого з лікарських засобів у комбінованому режимі, цей лікарський засіб не слід застосовувати.

Д. І. Положенко

Вез

4.4 Особливі застереження та застереження при застосуванні

Токсичність, що обмежує дозу

Токсичність, що обмежує дозу включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит та руко-ножний синдром (реакція шкіри рук-стоп, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість побічних реакцій є оборотними і не вимагають остаточного припинення терапії, хоча дози можливо потрібно утримати або зменшити.

діарея

За пацієнтам з тяжкою діареєю слід обережно спостерігати і давати рідину та замісні електроліти якщо відбулось зневоднення. Може бути застосована стандартна протидіарейна терапія (наприклад, лоперамід). NCIC CTC Діарея 2 ступеня визначається як збільшення з 4 до 6 актів дефекації/добу або нічний акт дефекації, діарея 3 ступеня – як збільшення з 7 до 9 актів дефекації/добу або нетримання і порушення всмоктування. Діарея 4 ступеня – це збільшення ≥ 10 актів дефекації/добу або груба кривава діарея або поява потреби для парентеральної підтримки. За необхідності слід зменшити дозу (див. розділ 4.2).

Зневоднення

Зневодненню слід запобігти або коригувати на початку. У пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю може швидко виникнути стан зневоднення. До можливого зневоднення призводить гостра ниркова недостатність, особливо в хворих на існуючі раніше порушення функції нирок функції або коли капецитабін призначається одночасно з відомими нефротоксичними препаратами. Гостра ниркова недостатність вторинна потенційно може викликати смертельне зневоднення. Якщо при нирковій недостатності 2 класу (або вище) виникає зневоднення, лікування капецитабіном слід негайно переривати і провести коригування зневоднення. Лікування не можна відновлювати пацієнту із зневодненням і будь-які виявлені причини мають бути виправлені або контрольовані. Модифікації дози слід застосовувати для зменшення несприятливої події в міру необхідності (див. розділ 4.2).

Долонно-підшовний синдром

Долонно-підшовний синдром, також відомий як шкірна реакція рук і стоп або долонно-підшовна еритродизестезія або еритема акрального відділу, викликана хіміотерапією.

Долонно-підшовний синдром 1 ступеня визначається як оніміння, дизестезія/парестезія, поколювання, безболісний набряк або еритема рук і/або ніг і/або дискомфорт, який не порушує нормальну діяльність пацієнта.

Долонно-підшовний синдром 2 ступеня — це хвороблива еритема і набряк рук і/або ніг і/або дискомфорт, що впливає на повсякденну діяльність пацієнта.

3 ступінь долонно-підшовного синдрому оцінюється як вологе лущення, виразка, утворення пухирів і сильний біль в руках та/або ногах та/або сильний дискомфорт, через який пацієнт не в змозі працювати або виконувати діяльності щоденного життя. Стійкий або сильний долонно-підшовний синдром (оцінка 2 і вище) може зрештою вести до втрати відбитків пальців, яка могла би впливати на ідентифікацію пацієнта. Якщо проявляється ступінь 2 або 3 долонно-підшовного синдрому, застосування капецитабіну слід переривати, поки подія вирішується або зменшується інтенсивність до ступеня 1. При 3 ступені долонно-підшовного синдрому, наступні дози капецитабіну слід зменшити. Коли капецитабін і цисплатин використовуються в комбінації, використовувати з ними вітамін B6 (піридоксин) не рекомендується для симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки опубліковані звіти що це може зменшити ефективність цисплатину. Існують деякі докази що декспантенол є ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, що проходять лікували Капецитабіном.

Кардіотоксичність

Кардіотоксичність можливо асоціюється з терапією фторпіримідинами, і включає міокардіальний інфаркт, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть та зміни на

Dr J. P. ...

Dr ...

електрокардіограмі (в тому числі дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні реакції можуть частіше зустрічатися у пацієнтів з попереднім анамнезом захворювання коронарних артерій. Повідомляли про серцеві аритмії (в т.ч фібриляція шлуночків, аритмія типу «torsade de pointes» і брадикардія), стенокардію pectoris, міокардіальний інфаркт, серцеву недостатність і кардіоміопатію у пацієнтів, що отримували капецитабін.

Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам із серйозними захворюваннями серця, аритміями та стенокардією в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпо- або гіперкальціємія

Під час лікування капецитабіном повідомлялося про гіпо- або гіперкальціємію. Слід бути обережними пацієнтам із гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ «Особливості застосування»).

Захворювання центральної або периферичної нервової системи

Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам із захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад метастазами в головний мозок або нейропатією (див. розділ 4.8).

Цукровий діабет або електролітні порушення

Слід бути обережними пацієнтам із цукровим діабетом або електролітними порушеннями, оскільки вони можуть посилюватися під час лікування капецитабіном.

Антикоагулянти похідні кумарину

У дослідженні взаємодії із застосуванням одноразової дози варфарину спостерігалось значне збільшення середнього значення AUC (+57 %) S-варфарину. Ці результати свідчать про взаємодію, ймовірно, через інгібування капецитабіном ізоферментної системи цитохрому P450 2C9. У пацієнтів, які отримують супутню терапію капецитабіном і пероральними антикоагулянтами, похідними кумарину, слід ретельно контролювати антикоагулянтну реакцію (МНВ або протромбіновий час) і відповідним чином коригувати дозу антикоагулянту (див. розділ «Особливості застосування»).

Бривудин. Бривудин в жодному разі не вводять одночасно з капецитабіном. Повідомлялось про летальні випадки внаслідок взаємодії з цим лікарським засобом. Має бути принаймні найменше 4-тижневий період очікування між закінченням лікування бривудином і початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна починати через 24 години після останньої дози капецитабіну (див розділ 4.3 і 4.5). У разі випадкового введення бривудину пацієнтам, що лікуються капецитабіном, слід прийняти ефективні заходи, щоб зменшити токсичність капецитабіну, та негайно звернутись за рекомендаціями до лікарні. Всі заходи повинні бути розпочато для запобігання системної інфекції і зневоднення.

Порушення функції печінки

При відсутності безпечних і ефективних даних у пацієнтів з порушенням функції печінки, капецитабін слід використовувати обережно, проводячи моніторинг у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки, незалежно від наявності чи відсутності метастази в печінці. Введення капецитабіну повинно бути перерване якщо спостерігається підвищення білірубину, пов'язане з лікуванням $>3,0$ x ULN або підвищення печінкової амінотрансферази (ALT, AST) $>2,5$ x VMH, пов'язане з лікуванням. Лікування монотерапією капецитабіном може бути відновлено, якщо рівні білірубину зменшується до $\leq 3,0$ x ULN або рівень печінкової амінотрансферази зменшується до $\leq 2,5$ x ULN.

Порушення функції нирок

Частота побічних реакцій 3 або 4 ступеня у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з загальною популяцією (див. розділи 4.2 і 4.3).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (DPD):

Dr. I. Stasovska

Bez

Діяльність ДПД обмежує швидкість в катаболізмі 5-фторурацилу (див. розділ 5.2). Пацієнти з дефіцитом ДПД тому мають збільшений ризик токсичності, пов'язаної з фторпіримідинами, в тому числі наприклад, стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, нейтропенія та нейротоксичність.

Токсичність, пов'язана з дефіцитом DPD, зазвичай виникає під час першого циклу лікування або після збільшення дози.

Повний дефіцит ДПД

Повний дефіцит DPD зустрічається рідко (0,01-0,5% європеїдна раса). Пацієнти з повним дефіцитом DPD мають високий ризик розвитку небезпечної для життя або летальної токсичності, тому їм не слід застосовувати Капецитабін Аккорд (див. розділ 4.3).

Частковий дефіцит DPD

Частковий дефіцит DPD, за оцінками вражає до 3-9% населення європеїдної раси. Хворі з частковим дефіцитом ДПД мають збільшений ризик тяжко і потенційно небезпечної для життя токсичності. Знижена початкова доза повинна розглядатись до обмеження на токсичність. Дефіцит ДПД має розглядатись як параметр для врахування в комбінації з іншими плановими заходами для зменшення дози.

Початкове зниження дози може вплинути на ефективність лікування. За відсутності серйозної токсичності наступні дози можуть бути збільшені при ретельному моніторингу.

Тестування на дефіцит DPD

Рекомендується провести тестування фенотипу та/або генотипу перед початком лікування Капецитабіном Аккорд, незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методологій тестування перед лікуванням.

Слід звернути увагу на відповідні клінічні рекомендації.

Генотипова характеристика дефіциту DPD

Тестуванням перед лікуванням для рідкісних мутацій гена DPYD можна визначити пацієнтів з дефіцитом ДПД. Чотири варіанти DPYD с.1905+1G>A [також відомий як DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3 можуть викликають повну відсутність або зменшення ферментативної активності DPD. Інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком серйозної або небезпечної для життя токсичності.

Деякі гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в локус гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів з принаймні один алель с.1905+1G>A або с.1679T>G) викликають повну або майже повну відсутність ферментативної активності DPD.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу с.1905+1G>A в гені DPYD у європеїдних пацієнтів становить близько 1%, 1,1% для с.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів с.1236G>A/НарВ3 і 0,07 до 0,1% для с.1679T>G.

Дані про частоту чотирьох варіантів DPYD в інших популяціях, окрім кавказької обмежена. В даний час чотири варіанти DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) розглядаються віртуально відсутніми в популяціях африканського (-американського) або азійського походження.

Фенотипова характеристика дефіциту DPD

Для фенотипової характеристики дефіциту DPD рекомендовано вимірювати дотерапевтичні рівні ендogenousного субстрату DPD урацилу (U) у плазмі крові.

Д. І. Павловська

Без

Підвищені концентрації урацилу перед обробкою пов'язані зі збільшенням ризику токсичності. Незважаючи на невизначеність щодо порогу урацилу визначали повний і частковий дефіцит ДПД, а рівень урацилу в крові ≥ 16 нг/мл і < 150 нг/мл слід вважати показником часткового дефіциту ДПД, він пов'язаний з підвищеним ризиком для токсичності фторпіримідину. А рівень урацилу в крові ≥ 150 нг/мл слід вважати показником повного дефіциту ДПД, що асоціюється з ризиком, небезпечним для життя або летальним випадком через токсичність фторпіримідину*.

Офтальмологічні ускладнення

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо офтальмологічних ускладнень, таких як кератит і захворювання рогівки, особливо якщо у них в анамнезі були захворювання очей. Лікування захворювань очей слід розпочинати відповідно до клінічних показань.

Тяжкі шкірні реакції

Капецитабін може викликати серйозні шкірні реакції, наприклад Синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Прийом капецитабіну слід остаточно припинити пацієнтам, у яких під час лікування спостерігається серйозна шкірна реакція.

допоміжні речовини

Оскільки цей лікарський засіб містить безводну лактозу як допоміжну речовину, пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Капецитабін, таблетки не слід подрібнювати або вирізати. Попередити пацієнта або опікуна щодо подрібнення або вирізання Капецитабін, таблетки можуть викликати побічні реакції (див. Розділ 4.8).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Бривудин: клінічно значуща взаємодія між бривудином і фторпіримідину (наприклад, капецитабін, 5-фторурацил, тегафур), що призводить до інгібування дигідропіримідиндегідрогенази бривудином, має був описано. Це взаємодія, яка призводить до підвищення токсичності фторпіримідину, потенційно смертельна. Тому бривудин не можна вводити одночасно з капецитабіном (див. розділ 4.3 і 4.4). Має бути принаймні 4-тижневий період перерви між закінченням лікування бривудином і початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочинати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну.

Субстрати цитохрому P-450 2C9

Крім варфарину, формальних досліджень взаємодії між капецитабіном і іншими субстратами CYP2C9 не було. Необхідно ретельно стежити, коли капецитабін застосовують разом із субстратами 2C9 (наприклад, фенітоїном). Дивіться також взаємодію з антикоагулянти похідними кумарину нижче, і розділ 4.4.

Антикоагулянти похідні кумарину

Про зміну параметрів коагуляції та/або кровотечу слід повідомляти у пацієнтів, що застосовують капецитабін одночасно з антикоагулянтами похідними кумарину такими як варфарин і фенпрокумон. Ці реакції проходили протягом кількох днів і довше до кількох місяців після початку терапії капецитабіном і, в деяких випадках, в межах одного місяця після завершення лікування капецитабіном. А клінічна фармакокінетична взаємодія досліджувалась, після застосування вільного варфарину в дозі 20 мг, капецитабін збільшував AUC з S-варфарин з 57%, і на 91% відбулось збільшення в INR значення. Оскільки метаболізм R-варфарину не піддався впливу, ці результати вказати що капецитабін знижує регуляцію ізофермент 2C9, але не має

Д. І. Толоческич

Вез

впливу на ізоферменти 1A2 і 3A4. Пацієнти, що застосовують антикоагулянти похідні кумарину одночасно з капецитабіном повинні проходити регулярний моніторинг змін в їх коагуляційних параметрах (PT або INR) і дози антикоагулянту слід підбирати відповідно.

Фенітоїн

Під час одночасного застосування капецитабіну з фенітоїном повідомлялося про підвищення концентрації фенітоїну в плазмі, що призводило до симптомів інтоксикації фенітоїном в окремих випадках. Пацієнти, які приймають фенітоїн одночасно з капецитабіном, повинні регулярно контролюватися на наявність підвищення концентрації фенітоїну в плазмі.

Фолієва кислота/фолієва кислота

А комбіноване дослідження капецитабіну і фолінової кислоти визначило що фолінова кислота не має основного впливу на фармакокінетику капецитабіну та його метаболіти. Однак, фолінієва кислота має вплив на фармакодинаміку капецитабіну та його токсичність може бути посилена за допомогою фолінієвої кислоти: максимально допустима доза (МДД) капецитабіну, який застосовується самостійно в переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, тоді як лише 2000 мг/м² на добу при комбінації капецитабіну з фолінієвою кислотою (30 мг перорально). Посилення токсичності може бути актуальним при переході від 5-FU/LV до схеми капецитабіну. Це може також бути актуально с додаванням фолієвої кислоти при дефіциті фолієвої кислоти через подібність між фолінієвою кислотою і фолієвою кислотою.

Антацид

Фармакокінетичний ефект від алюмінію гідроксиду і магній гідроксидвмісного антациду на був досліджений у капецитабіну. Було невелике збільшення плазмової концентрації капецитабіну та одного метаболіту (5'-DFCR); не було впливу на 3 основні метаболіти (5'-DFUR, 5-FU та FBAL).

Алопуринол

Для 5-фторурацилу спостерігалися взаємодії з алопуринолом; з можливим зниженням ефективності 5-фторурацилу. Слід уникати одночасного застосування алопуринолу з капецитабіном.

Інтерферон альфа

МТД капецитабіну становила 2000 мг/м² на день у комбінації з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м² на добу) порівняно з 3000 мг/м² на добу при застосуванні окремо капецитабіну.

радіотерапія

МТД капецитабіну окремо при переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, тоді як у поєднанні з променевою терапією раку прямої кишки МДД капецитабіну становить 2000 мг/м² на добу при безперервному режимі або щоденному прийомі з понеділка до п'ятниці під час 6-тижневого курсу променевої терапії.

оксаліплатин

Немає клінічно значущих відмінностей у експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної платини або загальної платини, що виникали при застосуванні капецитабіну в комбінації з оксаліплатином або в комбінації з оксаліплатином і бевацизумабом.

Бевацизумаб

Не спостерігалось клінічно значущого впливу бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну або його метаболітів у присутності оксаліплатину.

Харчова взаємодія

У всіх клінічних випробуваннях пацієнти були проінструктовані ввести капецитабін протягом 30 хвилин після їди. Оскільки поточна безпека та ефективність дані базуються на вживанні з їжею, рекомендується вводити капецитабін з їжею. Застосування з їжею знижує швидкість всмоктування капецитабіну (див. розділ 5.2).

Dr. N. Kolosovska

Bev

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного віку/Контрацепція у чоловіків і жінок

Потенціально репродуктивним жінкам слід порадити уникати вагітності під час лікування капецитабіном. Якщо під час прийому пацієнтка завагітніла, слід пояснити про потенційну небезпеку капецитабіну, для плода. Слід використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після останньої дози капецитабіну.

Виходячи з результатів генетичної токсичності, пацієнти чоловічої статі з жінками-партнерками репродуктивного потенціалу повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 3 місяців після останньої дози капецитабіну.

Вагітність

Немає досліджень вживання вагітними жінками капецитабіну; однак, слід припустити, що капецитабін може викликати шкоду для плода при застосуванні вагітними жінками. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин, застосування капецитабіну викликало ембріолетальність і тератогенність. Ці висновки є очікуваними наслідками похідних фторпіримідину. Капецитабін протипоказаний під час вагітності.

Грудне вигодовування

Невідомо чи капецитабін виділяється з грудним молоком людини. Дослідження оцінки впливу капецитабіну на продукцію молока або його наявність в грудному молоці людини, не проводились. У період лактації миші, значні кількості капецитабіну та його метаболітів знайдено в молоці. Як потенціал для шкоди немовля невідомо, годування груддю слід припинити під час отримання лікування капецитабіном і протягом 2 тижнів після останньої дози.

Фертильність

Немає даних щодо капецитабіну та його впливу на фертильність. Зважаючи на основні дослідження капецитабіну жінки потенційно дітородного віку та чоловіки, мають використовувати прийнятний метод контролю народжуваності, щоб уникнути вагітності на час дослідження і протягом розумного періоду після цього. У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність (див. розділ 5.3)

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Капецитабін має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Капецитабін може викликати запаморочення, втому та нудоту.

4.8 Небажані ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Згальний профіль безпеки капецитабіну базується на основі даних від понад 3000 пацієнтів, які отримували капецитабін як монотерапію або капецитабін у поєднанні з різними схемами хіміотерапії у кількох показання. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном для метастатичного раку молочної залози, метастатичного колоректального раку і ад'ювантного раку товстої кишки населення вважається порівняним. Дивіться розділ 5.1 для детальної інформації про основні дослідження, в тому числі дослідження конструкцій і головні результати ефективності.

Найчастіше повідомлялось та/або були клінічно відповідні побічні ефекти, пов'язані з реакціями цього лікарського засобу (побічними реакціями) були шлунково-кишкові розлади (особливо діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підшовний синдром еритродизестезія), втома, астенія, анорексія, кардіотоксичність, посилення ниркової дисфункції у тих, хто вже мав знижену ниркову функцію та тромбоз/емболія.

Д. І. Коложеска

Без

Табличний перелік побічних реакцій

Розглянуті побічні реакції можливо, або віддалено пов'язані з застосуванням капецитабіну перераховані в Таблиці 5 для капецитабіу, який призначають як монотерапію і в Таблиці 6 для капецитабіну в комбінації з іншими схемами хіміотерапії за різними показаннями. Наступні заголовки використовуються до ранжування частоти побічних реакцій: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) і рідкі ($< 1/10\ 000$). Всередині кожної частоти, представлені побічні реакції у порядку зменшення серйозності.

Монотерапія капецитабіном

У таблиці 5 наведено побічні реакції, пов'язані із застосуванням монотерапії капецитабіном на основі зведеного аналізу безпеки дані з 3 основних досліджень, включаючи понад 1900 пацієнтів (дослідження M66001, SO14695 та SO14796). Побічні реакції додаються відповідну частоті групування згідно з загальною захворюваністю від об'єднаного аналізу.

Таблиця 5 Короткий перелік пов'язаних побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном

Система організму	Дуже часті Всі оцінки	Часті Всі оцінки	Нечасті Тяжкі та/або небезпечні для життя (ступінь 3-4) або вважається відповідним з медичної точки зору	Поодинокі/ рідкі (постмаркетинговий досвід)
Інфекції та інвазії	-	Герпетична вірусна інфекція, назофарингіт, інфекція нижніх дихальних шляхів	Сепсис, інфекція сечовивідних шляхів, целюліт, тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибова інфекція, інфекція, абсцес зуба	
Новоутворення доброякісне, злоякісне та неуточнене	-	-	Ліпома	
Розлади системи крові та лімфатичної системи	-	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, підвищення міжнародного нормалізованого відношення (INR)/подовження	

Д. І. Половська

Фед

			протромбінового часу	
Розлади з боку імунної системи	-	-	Підвищена чутливість	Ангіоневротичний набряк
З боку метаболізму і розлади харчування	анорексія	Зневоднення, зменшення ваги	цукровий діабет, Гіпокаліємія, порушення апетиту, недостатнє харчування, гіпертригліцеридемія	
Психічні розлади	-	Безсоння, депресія	Збентежений стан, Панічна атака, депресія, поганий настрій, зниження лібідо	
Розлади з боку нервової системи	-	головний біль, Летаргія Запаморочення, парестезія, дисгевзія	Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, порушення рівноваги, Сенсорний розлад, периферична невропатія	Токсична лейкоенцефалопатія (дуже рідко)
Розлади з боку органу зору	-	Підвищена сльозотеча, кон'юнктивіт, Подразнення очей	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз слізної протоки (рідко), порушення рогівки (рідко), кератит (рідко), пунктирний кератит (рідко)
Розлади слуху та лабіринту	-	-	Запаморочення, біль у вухах	
Серцеві розлади	-	-	Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, Тахікардія, синусова тахікардія, серцебиття	Фібриляція шлуночків (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), аритмія типу «Torsade de pointes» (рідко), брадикардія (рідко), вазоспазм (рідко)
Судинні розлади	-	Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, гіпертонія, Петехії, гіпотензія, припливи, холод	

Д/І.Толомський

Без

			перефіричних тканин		
<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння</i>	-	Задишка, носова кровотеча, Кашель, ринорея	Легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, Астма, задишка при фізичному навантаженні		
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Діарея, Блювання, Нудота, стоматит, біль у животі	Шлунково-кишкова кровотеча, запор, Біль у верхній частині живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті	Кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль внизу живота, езофагіт, Дискомфорт у животі, гастроезофагеальний рефлюксна хвороба, Коліт, Мелена		
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	-	Гіпербілірубінемія, аномалії функціонального тесту печінки	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко)	
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Синдром долонно-підшовної еритродізестезії **	Висип, алопеція, еритема, Суха шкіра, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярний висип, лущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, захворювання нігтів	Пухир, виразка шкіри, висипання, кропив'янка, реакція фоточутливості, Долонна еритема, набряк обличчя, пурпура, синдром відкриття радіації	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як Стівенса-Джонсона Синдром та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) (див. розділ 4.4.)	
<i>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	-	Біль в кінцівках, біль у спині, артралгія	Спільний набряк, біль у кістках, біль в обличчі, скутість опорно-руховий апарат, м'язова слабкість		
<i>Розлади з боку нирок і сечової системи</i>	-	-	Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, Підвищення креатиніну крові		
<i>Розлади з боку репродуктивно</i>	-	-	Вагінальна кровотеча		

Д. І. Коломєтська

Вез

<i>ї системи і груди</i>					
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	Втома, астенія	Гіпертермія, периферичний набряк, Нездужання, біль у грудях	набряк, Озноб, Грипоподібний стан, Озріння, Підвищення температури тіла		

** Виходячи з постмаркетингового досвіду, стійкий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродизестезії може з часом призвести до втрати відбитків пальців (див. розділ 4.4).

Капецитабін у комплексній терапії

В Таблиці 6 перераховані побічні реакції, пов'язані із застосуванням капецитабіну в поєднанні з різними видами режимів багаторазової хіміотерапії на основі показань даних з безпеки з понад 3000 пацієнтів. Додаються побічні реакції у відповідній частоті групування (дуже загальні або загальні) відповідно до найвищого рівня захворюваності в будь-якому з головних клінічних випробувань і є нещодавно добавлені, коли Вони були помічені **в додаток до** що спостерігались у монотерапії капецитабіном або спостерігались при **вищій частоті у групах** в порівнянні до монотерапії капецитабіном (дивись Таблицю 5). Нечасті побічні реакції, зареєстровані для капецитабіну в комбінованій терапії узгоджені із побічними реакціями, про які повідомлялося при монотерапії капецитабіном або повідомляли про монотерапію з комбінованого лікарського засобу (в літературі та/або відповідному резюме характеристики продукту).

Деякі з побічних реакцій є реакціями, які зазвичай спостерігаються при застосуванні комбінованого лікарського засобу (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія, яка спостерігається при застосуванні бевацизумабу); однак не можна виключити загострення при терапії капецитабіном.

Таблиця 6 Резюме пов'язаних побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінованому лікуванні **на додаток до** тих, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або спостерігалися з **більш високою частотою групування** порівняно з монотерапією капецитабіном

Система організму	Дуже часті Всі оцінки	Часті Всі оцінки	Поодинокі/ рідкі (постмаркетинговий досвід)
<i>Інфекції та інвазії</i>	-	Оперізуючий герпес, інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекція верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, + інфекція, оральний герпес	
<i>Розлади системи крові та лімфатичної системи</i>	+Нейтропенія, +Лейкопенія, +Анемія, +Нейтропенічна лихоманка, Тромбоцитопенія	Пригнічення кісткового мозку, + фебрильна нейтропенія	
<i>Розлади імунної системи</i>	-	Підвищена чутливість	

І. І. Трохимчук

Без

<i>Розлади обміну речовин і харчування</i>	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія		
<i>Психічні розлади</i>	-	Порушення сну, тривога		
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	Парестезія, дизестезія, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія, головний біль	Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакція гіперчутливості, гіпоестезія		
<i>Порушення з боку органів зору</i>	Підвищення сльозотечі	Розлади зору, сухість очей, біль в очах, порушення зору, нечіткість зору		
<i>Розлади з боку органу слуху та лабіринту</i>	-	Шум у вухах, гіпоакузія		
<i>Серцеві розлади</i>	-	Фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт серця		
<i>Судинні розлади</i>	Набряк нижніх кінцівок, гіпертонія, +емболія та тромбоз	Припливи, артеріальна гіпотензія, гіпертонічний криз, припливи, флебіт		
<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння</i>	Біль у горлі, дизестезія глотки	Гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія		
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Запор, диспепсія	Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, виразка ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у ротовій порожнині, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія ротової порожнини, парестезія ротової порожнини, гіпоестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі		

Д. І. Коломак

В. В. В.

Гепатобіліарні порушення	-	Порушення функції печінки	
Розлади шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція, порушення нігтів	Гіпергідроз, еритематозний висип, кропив'янка, нічна пітливість	
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівках	Біль у щелепі, м'язові спазми, тризм, м'язова слабкість	
Розлади нирок і сечовивідних шляхів	-	Гематурія, протеїнурія, зниження ниркового кліренсу креатиніну, дизурія	Гостра ниркова недостатність внаслідок дегідратації (рідко)
Загальні розлади та реакції у місці введення	Лихоманка, слабкість, +млявість, непереносимість температури	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівках, біль, озноб, біль у грудях, грипоподібний стан, + лихоманка, реакція, пов'язана з інфузією, реакція в місці ін'єкції, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції	
Травми, отруєння та процедурні ускладнення	-	Контузія	

+ Для кожного терміну підрахунок частоти базувався на побічних реакціях усіх ступенів. Для термінів, позначених «+», підрахунок частоти базувався на побічних реакціях 3-4 ступеня. Побічні реакції додаються відповідно до найвищої частоти, яка спостерігається в будь-якому з основних досліджень комбінації.

Опис окремих побічних реакцій

Долонно-підшовний синдром (HFS) (див. розділ 4.4)

Для капецитабіну при дозі 1250 мг/м² двічі на день з 1 по 14 день кожні 3 тижні, періодичність 53% до 60% від всіх HFS спостерігалась в монотерапії капецитабіном у випробуваннях (включаючи навчання в ад'ювантній терапії раку товстої кишки, лікування метастатичного колоректального раку та лікування раку молочної залози), а частота з 63% спостерігалась в групі капецитабін/доцетаксел для лікування метастатичного раку молочної залози. Для дози капецитабіну 1000 мг/м² двічі на день з 1 по 14 день кожні 3 тижні, частота від 22% до 30% з всіх HFS спостерігалась в комбінованій терапії капецитабіном.

А мета-аналіз з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, яких лікували капецитабіном у монотерапії або капецитабіном в поєднанні з іншими режимами хіміотерапії в багаторазових показаннях (колоректальний, рак шлунку і рак молочної залози) показали що HFS (всі оцінки) відбулося у 2066 (43%) пацієнтів, а медіана часу з 239 [95% ДІ 201, 288] днів після початку лікування капецитабіном. Всі комбінації, в наступних коваріатах були статистично значно пов'язані з збільшенням ризику розвитку HFS: зростала початкова доза капецитабіну (грам), зменшувалась доза кумуляції капецитабіну (0,1*кг), збільшувалась відносна дозова інтенсивність в перші шість тижнів, збільшувалась тривалість дослідження лікування (тижнів),

Д.І.Половський

Вез

підвищувався у багаторічних досліджених (від 10 років та більше), у жіночої статі, і відзначалась гарна продуктивність ECOG на початковому рівні (0 проти ≥ 1).

Діарея (див. розділ 4.4)

Капецитабін може викликати діарею, яка спостерігалася приблизно у 50% пацієнтів.

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в усіх дослідженнях, які об'єднали, наступне коваріати були статистично значущими пов'язаними з підвищеним ризиком розвитку діареї: посилювалась після прийому дози капецитабіну (грам), збільшувалась при тривалому дослідженні лікування (тижні), наростала з віком (по 10-річний приріст), і у жіночої статі. Наступні коваріати були статистично значно пов'язані зі зменшенням ризику розвитку діареї: збільшувались кумулятивні дози капецитабіну (0,1*кг) і зростала відносна інтенсивність дози в перші шість тижнів.

Кардіотоксичність (див. розділ 4.4)

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, наступні побічні реакції з частотою менше 0,1% були пов'язані із застосуванням монотерапії капецитабіном на основі об'єданого аналізу даних клінічної безпеки з 7 клінічних досліджень з участю 949 пацієнтів (2 фази III і 5 фаза II клінічних випробувань метастатичного колоректального раку та метастатичного раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, раптова смерть та шлуночкові екстрасистоли.

Енцефалопатія

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, і на основі наведеного вище об'єданого аналізу клінічних даних безпеки від У 7 клінічних дослідженнях енцефалопатія також була пов'язана із застосуванням монотерапії капецитабіном з частотою менше 0,1%.

Вплив подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну:

У разі прийому подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну повідомлялося про такі побічні реакції: подразнення очей, набряк очей, шкірний висип, головний біль, парестезії, діарея, нудота, подразнення шлунка та блювання.

Особливі групи населення

Пацієнти літнього віку (див. розділ 4.2)

Аналіз безпеки даних у пацієнтів ≥ 60 років, яких лікували монотерапією капецитабіном та аналіз пацієнтів, яких лікували капецитабіном плюс комбінованою терапією доцетакселом показав збільшення захворюваності, пов'язані з лікуванням 3 і 4 ступенів побічних реакцій і серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, в порівнянні пацієнтам віком до 60 років. Пацієнти ≥ 60 років, які отримували лікування капецитабіном і доцетакселом також мали більш раннє переривання лікування внаслідок побічної реакції порівняно з пацієнтами < 60 років.

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даними з понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в усіх дослідженнях разом, зростання лікування в роках (по 10 років) були статистично значно пов'язані зі збільшенням ризику розвитку HFS і діареї та зі зниженим ризиком розвитку нейтропенії.

Стать

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даними з понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в сукупності всіх досліджень жіноча стать була статистичною значною мірою пов'язана з підвищенням ризику розвитку ГФС і діареї і зі зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.2):

Д. І. Коломєсєв

Вез

Аналіз безпеки даних у пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном (колоректальний рак) із початковим порушенням функції нирок показали збільшення у частоті пов'язаних з лікуванням побічних ефектів 3 і 4 ступеня реакції в порівнянні пацієнтами з нормальною функцією нирок (36 % у пацієнтів без ниркової недостатності n=268 проти 41% при легкому ступені n=257 і 54% в помірному n=59 відповідно) (див розділ 5.2). Пацієнти з помірним порушенням функції нирок показали підвищену швидкість зниження дози (44%) проти 33% і 32% у пацієнтів без або з легким ступенем ниркової недостатності та підвищення раннього відмови від лікування (21% відмов протягом в перші два цикли) проти 5% і 8% в пацієнтів з відсутністю або легким порушенням функції нирок.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітність підозрювані побічні реакції після дозволу на лікарський засіб є важливою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користі/ризиків лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну звітну систему надану у додатку V.

4.9 Передозування

Прояви гострого передозування включають нудоту, блювання, діарею, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту, і кровотечу, і пригнічення кісткового мозку. Медичне лікування передозування повинно включати звичайні терапевтичні і підтримуючі медичні втручання, спрямовані на корекцію виявлених клінічних проявів та профілактику їх можливих ускладнень.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, антиметаболіти, аналоги піримідину, код АТС: L01BC06

Капецитабін це нецитотоксичний фторпіримідину карбамат, який функціонує як прекурсор для перорального введення з цитотоксичним фрагментом 5-фторурацил (5-ФУ). Капецитабін активується через декілька ферментативних етапів (див. розділ 5.2). Фермент, що бере участь у в остаточному перетворенні до 5-ФУ, виявлено тимідинфосфорилазу (ThyPase), в пухлинних тканинах, але також в нормальних тканинах, хоч і зазвичай в нижчих рівнях. При раку людини моделі ксенотрансплантата капецитабін продемонстровано синергічний ефект в поєднанні з доцетакселом, який може бути пов'язаним з підвищенням регуляції з тимідинфосфорилази за доцетакселом.

Існують докази того, що в метаболізмі 5-ФУ в анаболічному шляху блокує реакцію метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти до тимідилової кислоти, таким чином заважаючи на синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Включення 5-ФУ також призводить до гальмування РНК і синтезу білка з ДНК і РНК, що є істотними для поділу клітини і зростання ефекту 5-ФУ може створити, а дефіцит тимідину провокує незбалансоване зростання і гибель клітини. Ефекти ДНК і РНК позбавлення найбільш позначені на тих клітини, які проліферують швидше і які метаболізують 5-ФУ на більше швидкий темп.

Рак товстої кишки та колоректальний рак

Монотерапія капецитабіном при ад'ювантному раку товстої кишки

Дані від одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III у пацієнтів з етапу III (герцогів В) лікування раку товстої кишки як підтримуючу терапію використовували капецитабін для ад'ювантного лікування пацієнтів з (Дослідження ХАСТ; M66001). В іншому дослідженні, 1987 року, пацієнти були рандомізовані до лікування з капецитабіном (1250 мг/м² двічі щодня для 2 тижнів з наступним 1 тижнем періоду відпочинку

Д. І. Юрловська

Вез

і визначалось як 3-тижневий цикл для 24 тижнів) або 5-ФУ і лейковорином (Майо Клініка режим: 20 мг/м² лейковорин внутрішньовенно після 425 мг/м² внутрішньовенного болюсу 5-ФУ, на дні з 1 до 5, кожен 28 днів для 24 тижнів). Капецитабін був принаймні еквівалентним при внутрішньовенному введенні 5-ФУ/ЛВ без прогресування хвороб популяції із загальною виживаністю, тести для різниці з капецитабіном проти 5-ФУ/ЛВ без виявлених хвороб і загальна виживаність показала небезпеку співвідношення 0,88 (95% ДІ 0,77 – 1,01; p = 0,068) і 0,86 (95% ДІ 0,74 – 1,01; p = 0,060), відповідно. Моніторинг медіани вгору і в час в аналіз був 6,9 років. У заздалегідь запланованому багатоваріантному аналізі Кокса, була продемонстрована перевага капецитабіну порівняно з болюсним 5-ФУ/ЛВ. Наступні фактори були попередньо визначені в план статистичного аналізу включення в модель: вік, час від хірургії до рандомізації, статі, СЕА базові рівні, лімфатичні вузли на базовому рівні та країні. У всього рандомізованого населення, показано, що капецитабін був вищим до 5-ФУ/ЛВ для виживання без захворювань (небезпека співвідношення 0,849; 95% ДІ 0,739 - 0,976; p = 0,0212), а також для загального виживання (небезпека коефіцієнт 0,828; 95% ДІ 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Комбінована терапія ад'ювантного раку товстої кишки

Дані від одного мультицентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження клінічної фази 3 у пацієнтів з етап III (герцогський В) раку товстої кишки для пітримуючої терапії використали капецитабін в поєднанні з оксаліплатином (XELOX) для ад'ювантного лікування хворих на рак товстої кишки (дослідження NO16968). У цьому дослідженні 944 пацієнтів були рандомізовані до 3-х тижнів циклів по 24 тижні з капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів, а потім 1 тиждень період відпочинку) в поєднанні з оксаліплатином (130 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин на день 1 кожні 3 тижні); Рандомізовано 942 пацієнтів до болюсу 5-ФУ і лейковорину. У первинному аналізі DFS у популяції ІТТ було показано, що XELOX значно перевершує 5-ФУ/ЛВ (HR=0,80, 95% ДІ=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Показник DFS протягом 3 років становив 71% для XELOX проти 67% для 5-ФУ/ЛВ. Аналіз вторинної кінцевої точки RFS підтверджує ці результати з HR 0,78 (95% ДІ=[0,67; 0,92]; p=0,0024) для XELOX порівняно з 5-ФУ/ЛВ. XELOX продемонстрував тенденцію до переваги ОС с а ЧСС 0,87 (95% ДІ=[0,72; 1,05]; p=0,1486), що перекладається на зниження ризику смерті на 13%. 5-річний ОС показник склав 78% для XELOX проти 74% для 5-ФУ/ЛВ. Ефективність даних базується на середньому часі спостереження 59 місяців для ОС і 57 місяців для ДФС. Рівень відміни через побічні явища був вищим в комбінації XELOX терапії руки (21 %) у порівнянні з монотерапією 5-ФУ/ЛВ руки (9 %) в ІТТ населення.

Монотерапія капецитабіном при метастатичному колоректальному раку

Дані від двох ідентичного дизайну, багатоцентрових, рандомізованих, контрольованих клінічних досліджень фази III клінічної підтримки випробувань (SO14695; SO14796). в використовувати капецитабіну для першої лінії лікування метастатичного колоректального раку. В ці випробування, 603 пацієнтів були рандомізовані до лікування з капецитабіном (1250 мг/м² двічі щодня для 2 тижнів, після 1 тиждень період відпочинку і призначався як 3-тижневий цикли). 604 пацієнти були рандомізовані до лікування з 5-ФУ і лейковорином (Майо режим: 20 мг/м² лейковорин внутрішньовенно призначався після 425 мг/м² внутрішньовенного болюсу 5-ФУ, на дні з 1 до 5, кожен 28 днів). Загальна відповідь у повністю рандомізованого населення (дослідницька оцінка) була 25,7% (капецитабін) проти 16,7% (Майо режим); стор <0,0002. Медіана часу до прогресування була 140 днів (капецитабін) проти 144 днів (Майо режим). Медіана виживання було 392 днів (капецитабін) проти 391 днів (Майо режим). В даний час немає порівняльних даних у доступі на капецитабін, монотерапію колоректального раку в порівнянні з першою лінією поєднаних режимів.

Комбінована терапія в першій лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані від багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16966) підтримують використання капецитабіну в поєднанні з оксаліплатином або у комбінації з оксаліплатином і бевацизумабом для першої лінії лікування метастатичного колоректального раку. Дослідження містили дві частини: початкова 2-рукова частина у якій 634 хворих були рандомізовані до дві різні групи лікування, в т.ч XELOX або FOLFOX-4 і

Д. П. Коловєтнік

Фез

подальший факторіал 2x2 частини, в якій знаходився 1401 хворий, рандомізований до чотири X плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб і FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Схеми лікування дивись у Таблиці 7.

Таблиця 7 Схеми лікування в дослідженні NO16966 (mCRC)

	Лікування	Початкова доза	розклад
ФOLFОКС-4 або ФOLFОКС-4 + Бевацизумаб	оксаліплатин	85 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у 1-й день, кожні 2 тижні
	Лейковорин	200 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Лейковорин на 1-й і 2-й день, кожні 2 тижні
	5-фторурацил	400 мг/м ² внутрішньовенно болусно, потім 600 мг/м ² внутрішньовенно протягом 22 годин	5-фторурацил внутрішньовенний болус/інфузія, кожен у 1-й та 2-й дні, кожні 2 тижні
	Плацебо або бевацизумаб	5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хв	День 1, до FOLFOX-4, кожні 2 тижні
XELOX або КСЕЛОКС+ Бевацизумаб	оксаліплатин	130 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин в день 1, кожні 3 тижні
	капецитабін	1000 мг/м ² перорально двічі на день	капецитабін перорально двічі на день протягом 2 тижнів (з наступним тижнем перерви в лікуванні)
	Плацебо або бевацизумаб	7,5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хв	День 1, до XELOX, кожні 3 тижні
5-фторурацил: внутрішньовенна болусна ін'єкція відразу після лейковорину			

У загальному порівнянні була продемонстрована негірша ефективність груп, що містять XELOX, порівняно з групами, які містять FOLFOX-4, з точки зору виживаності без прогресування у популяції відповідних пацієнтів і популяції, що планується лікувати (див. таблицю 8). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. таблицю 8). Порівняння XELOX плюс бевацизумаб проти FOLFOX-4 плюс бевацизумаб було попередньо визначеним дослідницьким аналізом. У цьому порівнянні підгруп лікування XELOX плюс бевацизумаб був подібним до FOLFOX-4 плюс бевацизумаб щодо виживаності без прогресування (коефіцієнт ризику 1,01; 97,5% ДІ 0,84–1,22). Медіана спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір лікуватися, становила 1,5 року; дані аналізів після додаткового 1 року спостереження також включені в таблицю 8. Проте аналіз ВБП під час лікування не підтвердив результати загального аналізу ВБП і ЗВ: співвідношення ризиків XELOX порівняно з FOLFOX-4 становило 1,24 з 97,5% ДІ 1,07 - 1,44. Незважаючи на те, що аналізи чутливості показують, що відмінності в режимах лікування та час оцінки пухлини впливають на аналіз ВБП під час лікування, повного пояснення цього результату не знайдено.

Таблиця 8 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16966

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	XELOX/ XELOX+P/ КСЕЛОКС+БВ	ФOLFОКС-4/ ФOLFОКС-4+П /FOLFOX-4+BV	

Dr. J. P. ...

Bez

	(EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	(EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Населення	Середній час до події (дні)		ЧСС (97,5% ДІ)
Параметр: Вживання без прогресування			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Параметр: загальне виживання			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОДАТКОВИЙ 1 РІК СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Населення	Середній час до події (дні)		ЧСС (97,5% ДІ)
Параметр: Вживання без прогресування			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Параметр: загальне виживання			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = відповідна популяція пацієнтів; **ITT=популяція, яка планує лікуватися

У рандомізованому контрольованому дослідженні III фази (CAIRO) вивчався ефект застосування капецитабіну в початковій дозі 1000 мг/м² протягом 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом для лікування першої лінії пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів були рандомізовані для отримання або послідовного лікування (n=410), або комбінованого лікування (n=410). Послідовне лікування включало капецитабін першого ряду (1250 мг/м² двічі на день протягом 14 днів), іринотекан другого ряду (350 мг/м² у день 1) і комбінацію капецитабіну третього ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) з оксаліплатином (130 мг/м² у день 1). Комбіноване лікування включало капецитабін першого ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) у поєднанні з іринотеканом (250 мг/м² у день 1) (XELIRI) та капецитабін другого ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) плюс оксаліплатин (130 мг/м² у 1-й день). Усі цикли лікування проводили з інтервалом у 3 тижні. При лікуванні першої лінії медіана виживаності без прогресування в популяції, яку планували лікувати, становила 5,8 місяців (95% ДІ 5,1-6,2 місяця) для монотерапії капецитабіном і 7,8 місяців (95% ДІ 7,0-8,3 місяця; p=0,0002). для XELIRI. Однак це було пов'язано зі збільшенням частоти шлунково-кишкової токсичності та нейтропенії під час лікування XELIRI першої лінії (26% та 11% для XELIRI та капецитабіну першої лінії відповідно).

XELIRI порівнювали з 5-ФУ + іринотекан (FOLFIRI) у трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Схеми XELIRI включали капецитабін 1000 мг/м² двічі на день у дні 1-14 тритижневого циклу в поєднанні з іринотеканом 250 мг/м² у день 1. У найбільшому дослідженні (BICC-C) пацієнти були рандомізовані для отримання відкритого методу FOLFIRI (n=144), болусного введення 5-ФУ (mIFL) (n=145) або XELIRI (n=141) і були додатково рандомізовані для отримання або подвійного сліпого лікування цеlexоксидом, або плацебо. Медіана ВБП становила 7,6 місяців для FOLFIRI, 5,9 місяців для mIFL (p=0,004) для порівняння з FOLFIRI і 5,8 місяців для XELIRI (p=0,015). Медіана ЗВ становила 23,1 місяців для FOLFIRI, 17,6 місяців для mIFL (p=0,09) і 18,9 місяців для XELIRI (p=0,27). У пацієнтів, які отримували XELIRI, спостерігалася надмірна шлунково-кишкова токсичність порівняно з FOLFIRI (діарея 48% і 14% для XELIRI і FOLFIRI відповідно).

У дослідженні EORTC пацієнтів рандомізували для відкритого лікування FOLFIRI (n=41) або XELIRI (n=44) з додатковою рандомізацією до подвійного сліпого лікування цеlexоксидом або плацебо. Середній ВБП і час загального виживання (ЗВ) були коротшими для XELIRI порівняно з FOLFIRI (ВБП 5,9 проти 9,6 місяців і ЗВ 14,8 проти 19,9 місяців), на додаток до цього повідомлялося про надмірну частоту діареї у пацієнтів, які отримували схему XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Д. / Т. Коложескич

Фей

У дослідженні, опублікованому Skof та ін., пацієнти були рандомізовані для отримання або FOLFIRI, або XELIRI.

Загальна частота відповіді становила 49 % у групі XELIRI та 48 % у групі FOLFIRI ($p=0,76$). Наприкінці лікування 37 % пацієнтів у групі XELIRI та 26 % пацієнтів у групі FOLFIRI не мали ознак захворювання ($p=0,56$). Токсичність була подібною між лікуваннями, за винятком нейтропенії, про яку частіше повідомляли у пацієнтів, які отримували FOLFIRI.

Montagnani та ін. використали результати трьох вищезазначених досліджень, щоб забезпечити загальний аналіз рандомізованих досліджень, у яких порівнювали схеми лікування FOLFIRI та XELIRI при лікуванні мКРР. Значне зниження ризику прогресування асоціювалося з FOLFIRI (HR, 0,76; 95% ДІ, 0,62-0,95; $P < 0,01$), результат частковий через погану переносимість застосовуваних схем XELIRI.

Дані рандомізованого клінічного дослідження (Souglakos et al, 2012), у якому порівнювали FOLFIRI + бевацизумаб і XELIRI + бевацизумаб, не показали суттєвих відмінностей у PFS або OS між методами лікування. Пацієнти були рандомізовані для отримання або FOLFIRI плюс бевацизумаб (група-А, $n=167$), або XELIRI плюс бевацизумаб (група-В, $n=166$). Для групи В у схемі XELIRI використовували капецитабін 1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів + іринотекан 250 мг/м² у день 1. Середня виживаність без прогресування (ВБП) становила 10,0 і 8,9 місяців; $p=0,64$, загальна виживаність 25,7 і 27,5 місяців; $p=0,55$ і частота відповіді 45,5 і 39,8%; $p=0,32$ для FOLFIRI-Bev та XELIRI-Bev відповідно. Пацієнти, які отримували XELIRI + бевацизумаб, повідомили про значно більшу частоту діареї, фебрильної нейтропенії та шкірних реакцій долонь і стоп, ніж пацієнти, які отримували FOLFIRI + бевацизумаб, зі значно більшою затримкою лікування, зменшенням дози та припиненням лікування.

Дані багаточентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтверджують використання капецитабіну в початковій дозі 800 мг/м² протягом 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом і бевацизумабом для лікування пацієнтів першої лінії з метастатичним колоректальним раком. 120 пацієнтів були рандомізовані на модифіковану схему XELIRI з капецитабіном 800 мг/м² двічі на день протягом двох тижнів з наступним 7-денним періодом перерви), іринотеканом (200 мг/м² у вигляді 30-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30–90-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні); 127 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), оксаліплатином (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30-90-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні). Після середньої тривалості спостереження для досліджуваної популяції 26,2 місяця відповіді на лікування були такими, як показано нижче:

Таблиця 9 Основні результати дослідження AIO KRK

	КСЕЛОКС + бевацизумаб (ITT: N=127)	Модифікований XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)	Коефіцієнт ризику 95% ДІ P значення
Виживаність без прогресування через 6 місяців			
ITT	76%	84%	-
95% ДІ	69 - 84%	77 - 90%	
Середня виживаність без прогресування			
ITT	10,4 місяців	12,1 місяців	0,93
95% ДІ	9,0 - 12,0	10.8 - 13.2	0,82 - 1,07 P=0,30
Середня загальна виживаність			
ITT	24,4 місяці	25,5 місяців	0,90
95% ДІ	19.3 - 30.7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

Д. І. Толовська

Без

Комбінована терапія в другій лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази (NO16967) підтверджують використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином для лікування другої лінії метастатичного колоректального раку. У цьому дослідженні 627 пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою, які отримували попереднє лікування іринотеканом у поєднанні з фторпіримідином як терапію першої лінії, були рандомізовані для лікування XELOX або FOLFOX-4. Графік дозування XELOX і FOLFOX-4 (без додавання плацебо або бевацизумабу) наведено в таблиці 7. Було продемонстровано, що XELOX не поступається FOLFOX-4 щодо виживаності без прогресування в популяції за протоколом і популяції, яку планують лікувати (див. Таблицю 10). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. Таблицю 10). Середня тривалість спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір лікуватися, становила 2,1 року; дані аналізів після додаткових 6 місяців спостереження також включені в Таблицю 10.

Таблиця 10 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16967

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	ФОЛФОКС-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)		
Популяція	Середній час до події (дні)		ЧСС (95% ДІ)
Параметр: Виживання без прогресування			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: загальне виживання			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОДАТКОВІ 6 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Популяція	Середній час до події (дні)		ЧСС (95% ДІ)
Параметр: Виживання без прогресування			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: загальне виживання			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=популяція за протоколом; **ITT=популяція, яка планує лікуватися.

Поширений рак шлунка:

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази за участю пацієнтів з поширеним раком шлунка підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунка (ML17032). У цьому дослідженні 160 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів з подальшим 7-денним періодом перерви) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії кожні 3 тижні). Загалом 156 пацієнтів були рандомізовані для лікування 5-ФУ (800 мг/м² на день, безперервна інфузія в дні 1-5 кожні 3 тижні) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1, кожні 3 тижні). Капецитабін у комбінації з цисплатином не поступався 5-ФУ у комбінації з цисплатином щодо виживаності без прогресування в аналізі за протоколом (коефіцієнт ризику 0,81; 95% ДІ 0,63–1,04). Середня виживаність без прогресування становила 5,6 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 5,0 місяців (5-FU + цисплатин). Коефіцієнт ризику для тривалості виживання (загальне виживання) був подібним до коефіцієнта ризику для виживання без прогресування (коефіцієнт ризику 0,85; 95% ДІ 0,64-1,13). Середня тривалість

Д. І. Голомєєв

В. В. В.

виживання становила 10,5 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 9,3 місяців (5-ФУ + цисплатин).

Дані рандомізованого багатоцентрового дослідження фази III, у якому порівнювали капецитабін з 5-ФУ та оксаліплатин з цисплатином у пацієнтів із поширеним раком шлунка, підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунка (REAL-2). У цьому дослідженні 1002 пацієнтів були рандомізовані за факторіальним планом 2x2 в одну з наступних 4 груп:

– ECF: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня безперервно інфузією по центральній лінії).

– ECX: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

– EOF: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня безперервною інфузією по центральній лінії).

– EOX: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

Аналіз первинної ефективності в популяції за протоколом продемонстрував не меншу ефективність загальної виживаності для схем на основі капецитабіну порівняно з 5-ФУ (співвідношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,8–0,99) і для схем на основі оксаліплатину порівняно з цисплатином (співвідношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0,80 - 1,1). Середня загальна виживаність становила 10,9 місяців у схемах на основі капецитабіну та 9,6 місяців у схемах на основі 5-ФУ. Середня загальна виживаність становила 10,0 місяців у схемах на основі цисплатину та 10,4 місяця в схемах на основі оксаліплатину.

Капецитабін також використовувався в комбінації з оксаліплатином для лікування прогресуючого раку шлунка. Дослідження з монотерапією капецитабіном показують, що капецитабін діє на поширений рак шлунка.

Рак товстої кишки, колоректальний і поширений рак шлунка: мета-аналіз

Мета-аналіз шести клінічних досліджень (дослідження SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) підтверджує заміну капецитабіну 5-ФУ у моно- та комбінованому лікуванні раку шлунково-кишкового тракту. Зведений аналіз включає 3097 пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 3074 пацієнтів, які отримували схеми, що містять 5-ФУ. Середній загальний час виживання становив 703 дні (95% ДІ: 671; 745) у пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 683 дні (95% ДІ: 646; 715) у пацієнтів, які отримували схеми, що містять 5-ФУ. Коефіцієнт ризику для загального виживання становив 0,94 (95% ДІ: 0,89; 1,00, p=0,0489), що вказує на те, що схеми, що містять капецитабін, не поступаються схемам, які містять 5-ФУ.

Рак молочної залози:

Комбінована терапія капецитабіном і доцетакселом при локально поширеному або метастатичному раку молочної залози

Дані одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази підтверджують використання капецитабіну в комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії, включаючи антрациклін. У цьому дослідженні 255 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом відпочинку та доцетакселом 75 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). 256 пацієнтів були рандомізовані для лікування лише доцетакселом (100 мг/м² внутрішньовенно протягом 1 години). наступні кожні 3 тижні). Виживання було вище у складі капецитабіну + комбінованої групи доцетакселу (p=0,0126).

Dr. N. Golovskiy

Dr. J.

Середня виживаність становила 442 дні (капецитабін + доцетаксел) проти 352 днів (доцетаксел поодино). Загальні об'єктивні показники відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) становили 41,6 % (капецитабін + доцетаксел) проти 29,7 % (доцетаксел окремо); $p = 0,0058$. Час до прогресування хвороби був вище у складі капецитабіну + комбінованої групи доцетакселу ($p < 0,0001$). Середній час до прогресування становив 186 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 128 днів (доцетаксел окремо).

Монотерапія капецитабіном після невдалої хіміотерапії таксанами, що містить антрацикліни, і для яких терапія антрациклінами не показана

Найвні дані від двох мультицентрових клінічних досліджень фази II підтримуючої терапії капецитабіном як монотерапії для лікування пацієнтів після невдалої хіміотерапії з таксанами і що містила антрациклін або для кого подальша терапія антрациклінами не вказується. У цих випробуваннях, загалом 236 пацієнтів отримували капецитабін (1250 мг/м² двічі на день, після 2 тижнів після 1 тижня періоду відпочинку). Загальні об'єктивні показники відповіді (дослідницька оцінка) становили 20 % (спочатку пробна) і 25 % (друга дослідницька оцінка). Середній час до прогресування становив 93 і 98 днів. Медіана виживання склало 384 і 373 дні.

Всі показання

А мета-аналіз 14 клінічних випробування з даними від понад 4700 пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном або капецитабін у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями (товста кишка, колоректальний, шлунок і рак молочної залози) показав, що пацієнти після капецитабіну хто мав руко-ножний синдром (HFS) мав загалом довше виживання порівняно з пацієнтами, у яких не розвинулася ССН: медіана в цілому виживання 1100 днів (95% ДІ 1007;1200) проти 691 дня (95% ДІ 638;754) із коефіцієнтом ризику 0,61 (95% ДІ 0,56; 0,66).

Педіатричне населення

Європейський Агентство з лікарських засобів відмовилось від зобов'язання подати результати досліджень на референтний лікарський засіб, що містить капецитабін в усіх підгрупах педіатричної популяції при аденокарциномі товстої та прямої кишки, аденокарциномі шлунка та карциномі молочної залози (див. розділ 4.2 для інформації про педіатричного застосування).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика капецитабіну була досліджена та оцінена в діапазоні доз 502-3514 мг/м²/добу. Виміряно параметри капецитабіну, 5'-дезоксидифурцидину (5'-DFUR) і 5'-дезоксидифторуридину (5'-DFUR) на 1 і 14 дні були подібними. AUC 5-ФУ була на 30–35% вищою на 14-й день. Зменшення дози капецитабіну знижує системну експозицію 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, через нелінійну фармакокінетику активного метаболіту.

Адсорбція

Після перорального введення капецитабін поглинається швидко і значною мірою, а потім у значній мірі перетворюється на метаболіти, 5'-DFUR і 5'-DFUR. Застосування з їжею знижує швидкість абсорбції капецитабіну, але тільки результати незначного впливу на AUC 5'-DFUR і далі АМУ наступного метаболіту 5-ФУ. У дозі 1250 мг/м² на добу 14 з застосуванням після прийому їжі, пік концентрації в плазмі (C макс в мкг/мл) для капецитабіну, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-ФУ і ФБАЛ були 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 відповідно. Час піку концентрації в плазмі (Tmax у годинах) становили 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34. AUC 0-∞ значення в мкг•год/мл становили 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3.

Розподіл

in vitro показали, що капецитабін, 5'-DFUR, 5'-DFUR і 5-FU зв'язуються з білками на 54 %, 10 %, 62 % і 10 %, головним чином з альбуміном.

Dr. I. Toloshevskii

Dr. [Signature]

Біотрансформація

Капецитабін спочатку метаболізується печінковою карбоксилестеразою до 5'-DFCR, який потім перетворюється до 5'-ДФУР цитидин дезаміназою, що розташована в печінці і пухлинних тканинах. Далі каталітична активація з 5'-ДФУР відбувається завдяки тимідин фосфорилазі (ThyPase). Ферменти залучені в каталітичну активацію знайдено в пухлинних тканинах, але також в нормальній тканині, хоч зазвичай на нижчому рівні. Послідовна ферментативна біотрансформація з капецитабіну до 5-ФУ призводить до підвищення концентрації в межах пухлинних тканин. Збоку від колоректальної пухлини, 5-ФУ покоління з'являється в значній кількості локалізоване в пухлинні стромальні клітини. Після перорального прийому капецитабіну пацієнтам з колоректальним раком, співвідношення 5-ФУ концентрації в колоректальній пухлині до суміжні тканини був 3.2 (діапазон від 0,9 до 8.0). Співвідношення з 5-ФУ концентрація в пухлині до плазми було 21.4 (діапазон від 3.9 до 59,9, n=8), тоді як співвідношення в здоровій тканині до плазми було 8.9 (діапазон від 3.0 до 25,8, n=8). Дія тимідин фосфорилази була вимірювана і знайдено до 4 разів більше в первинній колоректальній пухлині, ніж в прилеглій нормальній тканині. Відповідно до імуногістохімічного вивчення, тимідин фосфорилаза з'являється в великій частці локалізована в пухлинні стромальні клітини.

5-ФУ далі катаболізується за участі ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) до набагато менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (FUH 2). Дигідропіримідиназа розщеплює кільце піримідину з утворенням 5 -фторуреїдопропіонової кислоти (FUPA). Нарешті, β -уреїдопропіоназа розщеплює FUPA до α -фтор- β -аланіну (FBAL), який очищається в сечі. Дигідропіримідиндегідрогеназа (DPD) має обмеження в діяльності. Дефіцит DPD може вести до підвищення токсичності капецитабіну (див. розділи 4.3 та 4.4).

Елімінація

Період напіввиведення ($t_{1/2}$ в годинах). капецитабіну, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU і FBAL були 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 відповідно. Капецитабін і його метаболіти переважно виводяться з сечею; 95,5% від введеної дози капецитабіну відновлюється в сечі. Виділення з калом мінімальне (2,6 %). Головний метаболіт виділяється з сечею, називається FBAL, він становить 57% з введеної дози. Близько 3% від введеної дози виділяється в сеча без змін

Комбінована терапія

Фаза I дослідження оцінки впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу або паклітакселу і навпаки не показала ефекту капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу або паклітакселу (C макс і AUC) і відсутність впливу доцетакселу або паклітакселу на фармакокінетику 5' - ДФУР.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Популяційна фармакокінетика аналізувалась після лікування капецитабіном у 505 пацієнтів із колоректальним раком у дозі 1250 мг/м² двічі на день. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінці на базовому рівні, Карновський Статус продуктивності, загальний білірубін, сироватка крові альбуміну, АСАТ і АЛАТ не мали за статистикою істотного впливу на фармакокінетику 5'-DFUR, 5-FU і FBAL.

Пацієнти з порушенням печінки внаслідок метастазів у печінці: Відповідно до фармакокінетичного дослідження у онкологічних хворих з ступенем порушення печінки від легкого до помірного через метастази в печінці, в біодоступності капецитабіну та впливу 5-ФУ можливе збільшення порівняно з пацієнтами без порушення функції печінки. Фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю немає.

Хворі на ниркову недостатність: На основі на фармакокінетичного дослідження у онкологічних хворих з ступенем ниркової недостатності від легкого до важкого немає доказів впливу на

Д. І. Тимошенко

Вез

кліренс креатиніну та на фармакокінетику з незмінним лікарським засобом і 5-ФУ. Проаналізований кліренс креатиніну показав системний вплив 5'-ДФУР (35 % збільшення AUC при зниженні кліренсу креатиніну за 50 %) і FBAL (114 % збільшення в АМУ при зниженні кліренсу креатиніну на 50%). FBAL є метаболітом без антипроліферативної активності.

Люди похилого віку: На основі аналізу популяційної фармакокінетики, який включав хворих з широким віковим діапазоном (від 27 до 86 років) і включав 234 (46%) пацієнтів старше або близько 65, вік не має впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % призводить до збільшення AUC FBAL на 15 %). Ймовірно, це збільшення пов'язане зі зміною функції нирок.

Етнічні фактори: після наступного перорального введення 825 мг/м² капецитабіну двічі на день на 14 днів, у японських пацієнтів (n=18) помічали приблизно на 36 % нижчу C max і на 24 % нижче AUC для капецитабіну, ніж у кавказьких пацієнтів (n=22). Японські пацієнти також мали нижчу приблизно на 25% C макс і на 34 % нижчу AUC для FBAL ніж кавказькі пацієнти. Клінічна актуальність з цих відмінностей невідома. Суттєвих відмінностей не було в контакт з іншими метаболітами (5'-DFCR, 5'-DFUR і 5-FU).

5.3 Доклінічні дані безпеки

При повторному вивченні токсичності, щоденний пероральний прийом капецитабіну мавпами і мишами справляв токсичну дію на шлунково-кишкову лімфоїдну і кровотворну системи, що характерне для фторпіримідинів. Ця токсичність була оборотною. Шкірна токсичність, що характеризується дегенеративними/регресивними змінами, спостерігалася при застосуванні капецитабіну. Капецитабін не проявляв токсичності на печінку і ЦНС, а також серцево-судинну токсичність (наприклад PR- і подовження інтервалу QT). В synomolgus мавпи після внутрішньовенного введення (100 мг/кг), але не після повторного повторного дозування (1379 мг/м²/добу).

Дворічне дослідження канцерогенності на мишах не виявило доказів канцерогенності капецитабіну.

Під час стандартних досліджень фертильності спостерігалася порушення фертильності у самок мишей, які отримували капецитабін; однак цей ефект був оборотним після періоду без препарату. Крім того, під час 13-тижневого дослідження атрофічні та дегенеративні зміни відбулися в репродуктивних органах самців мишей; однак ці ефекти були оборотними після періоду без препарату (див. розділ 4.6).

У дослідженнях ембріотоксичності та тератогенності на мишах спостерігалася пов'язане з дозою підвищення резорбції плода та тератогенності. У мавп при застосуванні високих доз спостерігалися аборт і загибель ембріона, але доказів тератогенності не було.

Була виявлена мутагенність *in vitro* до бактерій (тест Еймса) або клітин ссавців (китайський хом'як V79/генна мутація, HPRT аналіз). Однак, схожий на інші нуклеозидні аналоги (тобто 5-ФУ), капецитабін був кластогенним для лімфоцитів людини (*in vitro*) і позитивна тенденція сталася у мікроядерних тестах кісткового мозку мишей (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг і 500 мг

Ядро таблетки: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна (PH-101), натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), магнію стеарат

Д. І. Половський

Вез

Плівкове покриття: гіпромелоза (6 cps), тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Капечитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг

Ядро таблетки: лактоза безводна, целюлоза мікрористалічна (PH-101), натрію кроскармелоза, гіпромелоза (E-5), магнію стеарат

Плівкове покриття: гіпромелоза (6 cps), тальк, титану діоксид (E 171)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Алюміній/алюмінієві блістери

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Блістери з ПВХ/ПВДХ/алюмінію. Зберігати при температурі не вище 30°C.

6.5 Природа та вміст контейнера

Алюміній/алюміній або ПВХ/ПВДХ/алюміній блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

ПВХ/ПВДХ/алюміній перфорований однодозовий блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30 x 1, 60 x 1 або 120 x 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Необхідно дотримуватися процедур безпечного поводження з цитотоксичними препаратами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР(А) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(Ь) НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009

Д. І. Коломєска

Вез

EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. ДАТА ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ПОНОВЛЕННЯ ДІЇ АВТОРИЗАЦІЇ

Дата першої авторизації: 20 квітня 2012 р.
Дата останнього поновлення: 09 січня 2017 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu/>.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Д. І. Голомесска

Бегларян

Переклад короткої характеристики лікарського засобу

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Капеситабін Аккорд 150 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
 Капеситабін Аккорд 300 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
 Капеситабін Аккорд 500 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 150 мг капеситабіну.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 300 мг капеситабіну.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 500 мг капеситабіну.

Допоміжна речовина з відомим дією

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 7 мг безводної лактози.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг безводної лактози

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг безводної лактози
 Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг
 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 11,4 мм і шириною 5,3 мм, з тисненням «150» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг
 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, довгастої форми, двоопуклі, 14,6 мм завдовжки та 6,7 мм завширшки, з тисненням «300» з одного боку та гладкі з іншого боку.

Капеситабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, довгастої форми, двоопуклі, довжиною 15,9 мм і шириною 8,4 мм, з тисненням «500» з одного боку та гладкі з іншого боку.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Терапевтичні показання

Капеситабін Аккорд показаний для лікування:

-для допоміжного лікування пацієнтів після хірургічного втручання на рак товстої кишки III стадії (стадія C за Дьюком) (див. розділ 5.1).

Д. І. Коловесса

Вез

- метастатичного колоректального раку (див. розділ 5.1).
- лікування першої лінії прогресуючого раку шлунка в поєднанні зі схемою на основі платини (див. розділ 5.1).

У комбінації з доцетакселом (див. розділ 5.1) для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія мала включати антрациклін.

Як монотерапія для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності таксанів та схеми хіміотерапії, що містить антрацикліни, або для яких подальша терапія антрациклінами не показана.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Капецитабін Аккорд повинен призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Рекомендується ретельний моніторинг протягом першого циклу лікування всім пацієнтам.

Лікування слід припинити, якщо захворювання прогресує або спостерігають надзвичайну токсичність, що виникає. Розраховують стандартну та зменшену дози згідно до площі поверхні тіла, для старту надаються дози Капецитабіну Аккорд 1250 мг/м^2 та 1000 мг/м^2 в таблицях 1 і 2, відповідно.

Дозування

Рекомендоване дозування (див. розділ 5.1)

Монотерапія

Рак товстої кишки, прямої кишки та молочної залози

Призначається як монотерапія, рекомендована початкова доза капецитабіну для допоміжного лікування раку товстої кишки, для лікування метастатичного колоректального раку або місцево-поширеного або метастатичного раку молочної залози - 1250 мг/м^2 двічі на день (ранок і вечір; еквівалентно 2500 мг/м^2 загальній добовій дозі) протягом 14 днів з наступною 7-денною перервою. Ад'ювантне лікування пацієнтів із раком товстої кишки III стадії рекомендовано протягом 6 місяців.

Комбінована терапія

Рак товстої кишки, прямої кишки та шлунка

У комбінованій терапії, рекомендована початкова доза капецитабіну повинна бути зменшеною до $800\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ при введенні двічі на день на 14 наступних днів та 7-денним періодом перерви або до 625 мг/м^2 двічі на день при безперервному введенні (див. розділ 5.1). Для поєднання з іринотеканом рекомендована початкова доза становить 800 мг/м^2 при введенні двічі щодня по 14 наступних днів та 7-денний період перерви в поєднанні з іринотеканом 200 мг/м^2 на добу 1. Включення Бевацизумаб у комбінованій схемі не впливає на початкову терапевтичну дозу капецитабіну.

Премедикація для підтримки адекватного зволоження та проти блювання відповідно до короткої характеристики цисплатину повинна бути розпочата до введення цисплатину для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабін плюс цисплатин. Премедикація с протиблювотними засобами відповідно до анотації до короткої характеристики оксаліплатину рекомендовано пацієнтам, що отримують комбінацію капецитабін плюс оксаліплатин.

Ад'ювантне лікування пацієнтів із раком товстої кишки III стадії рекомендовано протягом 6 місяців.

Рак молочної залози

Д. І. Головасенко

Вез

У поєднанні з доцетакселом рекомендована початкова доза капецитабіну для лікування метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів з наступною 7-денною перервою, у поєднанні з доцетакселом у дозі 75 мг/м^2 протягом 1 години, внутрішньовенна інфузія кожні 3 тижні.

Премедикацію пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, відповідно до короткої характеристики препарату доцетаксел слід розпочинати до введення доцетакселу для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабіну та доцетакселу.

Розрахунок дози Капецитабіну Аккорд

Таблиця 1 Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1250 мг/м^2 .

Рівень дози 1250 мг/м^2 (двічі на день)						
Площа поверхні тіла (м^2)	Повна доза, 1250 мг/м^2 Доза на прийом (мг)	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75%)	Знижена доза (50%)
		150 мг	300 мг	500 мг	950 мг/м^2 Доза на прийом (мг)	625 мг/м^2 Доза на прийом (мг)
$\leq 1,26$	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650 рік	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800 рік	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000 рік	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650 рік	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800 рік	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950 рік	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000 рік	1300
$\geq 2,19$	2800	-	1	5	2150	1450

Таблиця 2 Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1000 мг/м^2 .

Рівень дози 1000 мг/м^2 (двічі на день)						
Площа поверхні тіла (м^2)	Повна доза, 1000 мг/м^2 Доза на прийом (мг)	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75%)	Знижена доза (50%)
		150 мг	300 мг	500 мг	750 мг/м^2 Доза на прийом (мг)	500 мг/м^2 Доза на прийом (мг)
$\leq 1,26$	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750 рік	1	2	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800 рік	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000 рік	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
$\geq 2,19$	2300	-	1	4	1750 рік	1100

Корекція дози під час лікування

Д. І. Голововерхина

Вез

Загальна

Токсичність до введення капецитабіну може керуватися симптоматичним лікуванням та/або зміною дози (переривання лікування або зменшення дози). Якщо відбулось одноразове зменшення дози, її не слід збільшувати пізніше. Лікаря слід розглянути, чи є наслідки такої токсичності як малоймовірними для серйозних наслідків або небезпеки для життя, наприклад, якщо виявлені алопеція, зміна смаку, зміни нігтьової пластини, лікування можна продовжити при такій самій дозі без її зменшення або переривання. Хворим, що приймають капецитабін слід повідомити про необхідність негайного припинення лікування якщо відбувається помірна або тяжка токсичність. Пропуск дози капецитабіну не змінюють токсичність. Про це зазначено в рекомендації зміни дози при токсичності:

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг і 500 мг

Таблиця 3 Графік зниження дози капецитабіну (3-тижневий цикл або безперервне лікування).

Ступені токсичності*	Доза, що змінюється протягом циклу лікування	Коригування дози для наступного циклу/доза (% від початкової дози)
• 1 клас	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
• 2 клас		
- 1-а поява	Перервати, поки не буде вирішено до оцінки 0-1	100%
- 2-а поява		75%
- 3-я поява		50%
-4-а поява	Назавжди припинити лікування	Не застосовується
• 3 клас		
- 1-а поява	Перервати, поки не буде вирішено до оцінки 0-1	75%
- 2-а поява		50%
- 3-я поява		Не застосовується
• 4 клас		
- 1-а поява	Припинити назавжди або Якщо лікар вважає, що продовження відповідає інтересам пацієнта, перервати, доки не буде вирішено до рівня 0-1	50%
- 2-а поява	Припинити назавжди	Не застосовується

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг

Таблиця 4 Графік зниження дози капецитабіну (3-тижневий цикл або безперервне лікування).

Рівень дози 1250 мг/м ² (двічі на день)						
	Повна доза, 1250 мг/м ²	Кількість таблеток по 150 мг, таблеток по 300 мг та/або таблеток по 500 мг на один прийом (кожне введення вранці та ввечері)			Знижена доза (75%)	Знижена доза (50%)
Площа поверхні тіла (м ²)	Доза на прийом (мг)	150 мг	300 мг	500 мг	Доза на прийом (мг)	Доза на прийом (мг)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650 рік	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800 рік	-	1	3	1450	950

Д. І. Коложаска

Без

1,53 - 1,66	2000 рік	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650 рік	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800 рік	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950 рік	1300
2.07 - 2.18	2650	1	-	5	2000 рік	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

*Згідно до даних Клінічної Дослідної групи Національного Інституту Онкології Канади (NCIC CTG) Критерії Загальної токсичності (версія 1) або загальна термінологія Критерієв несприятливих явищ (CTCAE) Онкотерапія, Програма оцінювання, Національна програма США Інститут онкології, версія 4.0. Стосовно долонно-ножного синдрому та гіпербілірубінемії див розділ 4.4.

Гематологія

Пацієнти з початковим рівнем нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ не повинні отримувати лікування капецитабіном. Якщо згідно позапланової лабораторної оцінки протягом циклу лікування виявлено, що кількість нейтрофілів кількість падає нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ або що кількість тромбоцитів падає нижче $75 \times 10^9/\text{л}$, лікування капецитабіном має перериватись.

Модифікація дози при токсичності, коли капецитабін використовується як 3-тижневий цикл у комбінації з іншими лікарськими засобами

Модифікацію дози при токсичності, коли капецитабін використовується 3 рази на тиждень циклу в комбінації з іншими лікарськими засобами слід проводити відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідного резюме характеристики продукту для іншого лікарського засобу(ів).

На початку циклу лікування, якщо показана відстрочка лікування капецитабіном або іншим лікарським засобом (засобами), тоді застосування всієї терапії слід відкласти, доки не будуть виконані вимоги для відновлення всіх лікарських засобів.

Під час циклу лікування тих токсичних явищ, які розглядає лікар, якщо це не пов'язано з капецитабіном, прийом капецитабіну слід продовжити, а дозу іншого лікарського засобу слід скоригувати відповідно до відповідної інформації про призначення.

Якщо інший лікарський засіб(-и) необхідно припинити назавжди, лікування капецитабіном можна відновити, коли будуть виконані вимоги для відновлення капецитабіну.

Ця порада стосується всіх показань і всіх особливих груп населення.

Модифікація дози з огляду на токсичність при постійному застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами

Модифікація дози для зменшення токсичності при постійному застосуванні капецитабіну у поєднанні з іншими лікарськими засобами має бути зроблена відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та згідно до відповідного резюме характеристики продукту для іншого лікарського засобу(ів).

Коригування дози для особливих груп населення

Порушення функції печінки

Недостатньо даних щодо безпеки та ефективності для пацієнтів з порушенням функції печінки, щоб надати рекомендації щодо корекції дози. Немає інформації про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту.

Порушення функції нирок

Д. І. Головашина

Вез

Капецитабін протипоказаний у пацієнтів з суттєвим порушення функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв [Кокрофт і Gault] на початковому рівні). При патології 3 або 4 ступеня несприятливі реакції у пацієнтів з помірним порушення функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв на початку) збільшуються порівняно з загальним населенням. У хворих із середньою нирковою недостатністю на вихідному рівні, слід знижувати дози до 75 % для а для старту рекомендована доза становить 1250 мг/м². У хворих із середнім порушення функції нирок на базовій лінії, немає потреби скорочення початкової дози 1000 мг/м². У пацієнтів з легким порушення функції нирок (кліренс креатиніну 51-80 мл/хв на початковому рівні) без регулювання рекомендована початкова доза. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг і швидке лікування з перериванням, якщо у пацієнта розвивається несприятливий ступінь 2, 3 або 4 подія під час лікування і подальше коригування дози, як зазначено в таблиці 3 вище. Якщо під час лікування розрахований кліренс креатиніну знижується до значення нижче 30 мл/хв, прийом Капецитабіну Аккорд слід припинити. Ці рекомендації щодо корекції дози при порушенні функції нирок стосуються як монотерапії, так і комбінованого застосування (див. також розділ «Люди похилого віку» нижче).

Люди похилого віку

Під час монотерапії капецитабіном корекція початкової дози не потрібна. Однак побічні реакції 3 або 4 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися частіше у пацієнтів віком ≥ 60 років порівняно з молодшими пацієнтами.

Коли капецитабін застосовувався в комбінації з іншими лікарськими засобами, у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) спостерігалось більше побічних реакцій 3-го та 4-го ступенів, у тому числі тих, що призводили до припинення лікування, порівняно з молодшими пацієнтами.

Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів віком ≥ 60 років.

- У комбінації з доцетакселом: збільшилась захворюваність 3 класу або 4 побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням, і пов'язані з лікуванням серйозні побічні реакції спостерігались у пацієнтів 60 років або більше (див. розділ 5.1). Для пацієнтів 60 років або більше, початкова доза капецитабіну знижується до 75 % (950 мг/м² двічі на день). Якщо відсутність токсичності спостерігається у пацієнтів ≥ 60 років, знижена початкова доза капецитабіну у комбінації з доцетакселом, може бути з обережністю підвищена до 1250 мг/м² двічі на день.

Педіатричне населення

Немає відповідного застосування капецитабіну в педіатричній популяції за показаннями для лікування раку товстої кишки, колоректального раку, раку шлунка та молочної залози.

Спосіб застосування

Таблетки Капецитабіну Аккорд слід ковтати цілими, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після їди. Таблетки Капецитабіну Аккорд не слід подрібнювати або розрізати.

4.3 Протипоказання

- Серйозні та несподівані реакції на терапію фторпіримідином в анамнезі,
- Підвищена чутливість до капецитабіну або будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1, або до фторурацилу,
- Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) (див. розділ 4.4) під час вагітності та годування груддю,
- У пацієнтів із тяжкою лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією,
- У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю,
- У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв)
- Нещодавнє або супутнє лікування бривудином (див. розділи 4.4 і 4.5 щодо взаємодії між лікарськими засобами). Якщо існують протипоказання до будь-якого з лікарських засобів у комбінованому режимі, цей лікарський засіб не слід застосовувати.

4.4 Особливі застереження та застереження при застосуванні

Д. І. Коломєвська

Без

Токсичність, що обмежує дозу

Токсичність, що обмежує дози включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит та руко-ножний синдром (реакція шкіри рук-стоп, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість побічних реакцій є оборотними і не вимагають остаточного припинення терапії, хоча дози можливо потрібно утримати або зменшити.

діарея

За пацієнтам з тяжкою діареєю слід обережно спостерігати і давати рідину та замісні електроліти якщо відбулось зневоднення. Може бути застосована стандартна протидіарейна терапія (наприклад, лоперамід). NCIC CTC Діарея 2 ступеня визначається як збільшення з 4 до 6 актів дефекації/добу або нічний акт дефекації, діарея 3 ступеня – як збільшення з 7 до 9 актів дефекації/добу або нетримання і порушення всмоктування. Діарея 4 ступеня – це збільшення ≥ 10 актів дефекації/добу або груба кривава діарея або поява потреби для парентеральної підтримки. За необхідності слід зменшити дозу (див. розділ 4.2).

Зневоднення

Зневодненню слід запобігти або коригувати на початку. У пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю може швидко виникнути стан зневоднення. До можливого зневоднення призводить гостра ниркова недостатність, особливо в хворих на існуючі раніше порушення функції нирок функції або коли капецитабін призначається одночасно з відомими нефротоксичними препаратами. Гостра ниркова недостатність вторинна потенційно може викликати смертельне зневоднення. Якщо при нирковій недостатності 2 класу (або вище) виникає зневоднення, лікування капецитабіном слід негайно переривати і провести коригування зневоднення. Лікування не можна відновлювати пацієнту із зневодненням і будь-які виявлені причини мають бути виправлені або контрольовані. Модифікації дози слід застосовувати для зменшення несприятливої події в міру необхідності (див. розділ 4.2).

Долонно-підшовний синдром

Долонно-підшовний синдром, також відомий як шкірна реакція рук і стоп або долонно-підшовна еритродизестезія або еритема акрального відділу, викликана хіміотерапією.

Долонно-підшовний синдром 1 ступеня визначається як оніміння, дизестезія/парестезія, поколювання, безболісний набряк або еритема рук і/або ніг і/або дискомфорт, який не порушує нормальну діяльність пацієнта.

Долонно-підшовний синдром 2 ступеня — це хвороблива еритема і набряк рук і/або ніг і/або дискомфорт, що впливає на повсякденну діяльність пацієнта.

3 ступінь долонно-підшовного синдрому оцінюється як вологе лущення, виразка, утворення пухирів і сильний біль в руках та/або ногах та/або сильний дискомфорт, через який пацієнт не в змозі працювати або виконувати діяльності щоденного життя. Стійкий або сильний долонно-підшовний синдром (оцінка 2 і вище) може зрештою вести до втрати відбитків пальців, яка могла би впливати на ідентифікацію пацієнта. Якщо проявляється ступінь 2 або 3 долонно-підшовного синдрому, застосування капецитабіну слід переривати, поки подія вирішується або зменшується інтенсивність до ступеня 1. При 3 ступені долонно-підшовного синдрому, наступні дози капецитабіну слід зменшити. Коли капецитабін і цисплатин використовуються в комбінації, використовувати з ними вітамін В6 (піридоксин) не рекомендується для симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки опубліковані звіти що це може зменшити ефективність цисплатину. Існують деякі докази що декспантенол є ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, що проходять лікували Капецитабіном.

Кардіотоксичність

Кардіотоксичність можливо асоціюється з терапією фторпіримідинами, і включає міокардальний інфаркт, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть та зміни на електрокардіограмі (в тому числі дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні

Dr I. Polovskaya

Dr

реакції можуть частіше зустрічатися у пацієнтів з попереднім анамнезом захворювання коронарних артерій. Повідомляли про серцеві аритмії (в т.ч фібриляція шлуночків, аритмія типу «torsade de pointes» і брадикардія), стенокардію pectoris, міокардальний інфаркт, серцеву недостатність і кардіоміопатію у пацієнтів, що отримували капецитабін. Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам із серйозними захворюваннями серця, аритміями та стенокардією в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпо- або гіперкальціємія

Під час лікування капецитабіном повідомлялося про гіпо- або гіперкальціємію. Слід бути обережними пацієнтам із гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ «Особливості застосування»).

Захворювання центральної або периферичної нервової системи

Необхідно дотримуватися обережності пацієнтам із захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад метастазами в головний мозок або нейропатією (див. розділ 4.8).

Цукровий діабет або електролітні порушення

Слід бути обережними пацієнтам із цукровим діабетом або електролітними порушеннями, оскільки вони можуть посилюватися під час лікування капецитабіном.

Антикоагулянти похідні кумарину

У дослідженні взаємодії із застосуванням одноразової дози варфарину спостерігалось значне збільшення середнього значення AUC (+57%) S-варфарину. Ці результати свідчать про взаємодію, ймовірно, через інгібування капецитабіном ізоферментної системи цитохрому P450 2C9. У пацієнтів, які отримують супутню терапію капецитабіном і пероральними антикоагулянтами, похідними кумарину, слід ретельно контролювати антикоагулянтну реакцію (MNV або протромбіновий час) і відповідним чином коригувати дозу антикоагулянту (див. розділ «Особливості застосування»).

Бривудин. Бривудин в жодному разі не вводять одночасно з капецитабіном. Повідомлялось про летальні випадки внаслідок взаємодії з цим лікарським засобом. Має бути принаймні найменше 4-тижневий період очікування між закінченням лікування бривудином і початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна починати через 24 години після останньої дози капецитабіну (див розділ 4.3 і 4.5). У разі випадкового введення бривудину пацієнтам, що лікуються капецитабіном, слід прийняти ефективні заходи, щоб зменшити токсичність капецитабіну, та негайно звернутись за рекомендаціями до лікарні. Всі заходи повинні бути розпочато для запобігання системної інфекції і зневоднення.

Порушення функції печінки

При відсутності безпечних і ефективних даних у пацієнтів з порушенням функції печінки, капецитабін слід використовувати обережно, проводячи моніторинг у пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки, незалежно від наявності чи відсутності метастази в печінці. Введення капецитабіну повинно бути перерване якщо спостерігається підвищення білірубину, пов'язане з лікуванням $>3,0$ x ULN або підвищення печінкової амінотрансферази (ALT, AST) $>2,5$ x VMH, пов'язане з лікуванням. Лікування монотерапією капецитабіном може бути відновлено, якщо рівні білірубину зменшується до $\leq 3,0$ x ULN або рівень печінкової амінотрансферази зменшується до $\leq 2,5$ x ULN.

Порушення функції нирок

Частота побічних реакцій 3 або 4 ступеня у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з загальною популяцією (див. розділи 4.2 і 4.3).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (DPD):

Д. І. Головський

Вез

Діяльність ДПД обмежує швидкість в катаболізмі 5-фторурацилу (див. розділ 5.2). Пацієнти з дефіцитом ДПД тому мають збільшений ризик токсичності, пов'язаної з фторпіримідинами, в тому числі наприклад, стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, нейтропенія та нейротоксичність.

Токсичність, пов'язана з дефіцитом DPD, зазвичай виникає під час першого циклу лікування або після збільшення дози.

Повний дефіцит ДПД

Повний дефіцит DPD зустрічається рідко (0,01-0,5% європеїдна раса). Пацієнти з повним дефіцитом DPD мають високий ризик розвитку небезпечної для життя або летальної токсичності, тому їм не слід застосовувати Капецитабін Аккорд (див. розділ 4.3).

Частковий дефіцит DPD

Частковий дефіцит DPD, за оцінками вражає до 3-9% населення європеїдної раси. Хворі з частковим дефіцитом ДПД мають збільшений ризик тяжко і потенційно небезпечної для життя токсичності. Знижена початкова доза повинна розглядатись до обмеження на токсичність. Дефіцит ДПД має розглядатись як параметр для врахування в комбінації з іншими плановими заходами для зменшення дози.

Початкове зниження дози може вплинути на ефективність лікування. За відсутності серйозної токсичності наступні дози можуть бути збільшені при ретельному моніторингу.

Тестування на дефіцит DPD

Рекомендується провести тестування фенотипу та/або генотипу перед початком лікування Капецитабіном Аккорд, незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методологій тестування перед лікуванням.

Слід звернути увагу на відповідні клінічні рекомендації.

Генотипова характеристика дефіциту DPD

Тестуванням перед лікуванням для рідкісних мутацій гена DPYD можна визначити пацієнтів з дефіцитом ДПД. Чотири варіанти DPYD с.1905+1G>A [також відомий як DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3 можуть викликають повну відсутність або зменшення ферментативної активності DPD. Інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком серйозної або небезпечної для життя токсичності.

Деякі гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в локус гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів з принаймні один алель с.1905+1G>A або с.1679T>G) викликають повну або майже повну відсутність ферментативної активності DPD.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу с.1905+1G>A в гені DPYD у європеїдних пацієнтів становить близько 1%, 1,1% для с.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів с.1236G>A/НарВ3 і 0,07 до 0,1% для с.1679T>G.

Дані про частоту чотирьох варіантів DPYD в інших популяціях, окрім кавказької обмежена. В даний час чотири варіанти DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) розглядаються віртуально відсутніми в популяціях африканського (-американського) або азіатського походження.

Фенотипова характеристика дефіциту DPD

Для фенотипової характеристики дефіциту DPD рекомендовано вимірювати дотерапевтичні рівні ендogenous субстрату DPD урацилу (U) у плазмі крові.

Г. І. Коломєтско

Без

Підвищені концентрації урацилу перед обробкою пов'язані зі збільшенням ризику токсичності. Незважаючи на невизначеність щодо порогу урацилу визначали повний і частковий дефіцит ДПД, а рівень урацилу в крові ≥ 16 нг/мл і < 150 нг/мл слід вважати показником часткового дефіциту ДПД, він пов'язаний з підвищеним ризиком для токсичності фторпіримідину. А рівень урацилу в крові ≥ 150 нг/мл слід вважати показником повного дефіциту ДПД, що асоціюється з ризиком, небезпечним для життя або летальним випадком через токсичність фторпіримідину*.

Офтальмологічні ускладнення

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо офтальмологічних ускладнень, таких як кератит і захворювання рогівки, особливо якщо у них в анамнезі були захворювання очей. Лікування захворювань очей слід розпочинати відповідно до клінічних показань.

Тяжкі шкірні реакції

Капецитабін може викликати серйозні шкірні реакції, наприклад Синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. Прийом капецитабіну слід остаточно припинити пацієнтам, у яких під час лікування спостерігається серйозна шкірна реакція.

допоміжні речовини

Оскільки цей лікарський засіб містить безводну лактозу як допоміжну речовину, пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Капецитабін, таблетки не слід подрібнювати або вирізати. Попередити пацієнта або опікуна щодо подрібнення або вирізання Капецитабін, таблетки можуть викликати побічні реакції (див. Розділ 4.8).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Бривудин: клінічно значуща взаємодія між бривудином і фторпіримідину (наприклад, капецитабін, 5-фторурацил, тегафур), що призводить до інгібування дигідропіримідиндегідрогепази бривудином, має був описано. Це взаємодія, яка призводить до підвищення токсичності фторпіримідину, потенційно смертельна. Тому бривудин не можна вводити одночасно з капецитабіном (див. розділ 4.3 і 4.4). Має бути принаймні 4-тижневий період перерви між закінченням лікування бривудином і початком терапії капецитабіном. Лікування бривудином можна розпочинати через 24 години після прийому останньої дози капецитабіну.

Субстрати цитохрому P-450 2C9

Крім варфарину, формальних досліджень взаємодії між капецитабіном і іншими субстратами CYP2C9 не було. Необхідно ретельно стежити, коли капецитабін застосовують разом із субстратами 2C9 (наприклад, фенітоїном). Дивіться також взаємодію з антикоагулянти похідними кумарину нижче, і розділ 4.4.

Антикоагулянти похідні кумарину

Про зміну параметрів коагуляції та/або кровотечу слід повідомляти у пацієнтів, що застосовують капецитабін одночасно з антикоагулянтами похідними кумарину такими як варфарин і фенпрокумон. Ці реакції проходили протягом кількох днів і довше до кількох місяців після початку терапії капецитабіном і, в деяких випадках, в межах одного місяця після завершення лікування капецитабіном. А клінічна фармакокінетична взаємодія досліджувалась, після застосування вільного варфарину в дозі 20 мг, капецитабін збільшував AUC з S-варфарин з 57%, і на 91% відбулось збільшення в INR значення. Оскільки метаболізм R-варфарину не піддався впливу, ці результати вказати що капецитабін знижує регуляцію ізофермент 2C9, але не має

Д. І. Коложесник

Дев

впливу на ізоферменти 1A2 і 3A4. Пацієнти, що застосовують антикоагулянти похідні кумарину одночасно з капецитабіном повинні проходити регулярний моніторинг змін в їх коагуляційних параметрах (PT або INR) і дози антикоагулянту слід підбирати відповідно.

Фенітоїн

Під час одночасного застосування капецитабіну з фенітоїном повідомлялося про підвищення концентрації фенітоїну в плазмі, що призводило до симптомів інтоксикації фенітоїном в окремих випадках. Пацієнти, які приймають фенітоїн одночасно з капецитабіном, повинні регулярно контролюватися на наявність підвищення концентрації фенітоїну в плазмі.

Фолієва кислота/фолієва кислота

А комбіноване дослідження капецитабіну і фолієвої кислоти визначило що фолієва кислота не має основного впливу на фармакокінетику капецитабіну та його метаболіти. Однак, фолієва кислота має вплив на фармакодинаміку капецитабіну та його токсичність може бути посилена за допомогою фолієвої кислоти: максимально допустима доза (МДД) капецитабіну, який застосовується самостійно в переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, тоді як лише 2000 мг/м² на добу при комбінації капецитабіну з фолієвою кислотою (30 мг перорально). Посилення токсичності може бути актуальним при переході від 5-FU/LV до схеми капецитабіну. Це може також бути актуально с додаванням фолієвої кислоти при дефіциті фолієвої кислоти через подібність між фолієвою кислотою і фолієвою кислотою.

Антацид

Фармакокінетичний ефект від алюмінію гідроксиду і магній гідроксидвмісного антациду на був досліджений у капецитабіну. Було невелике збільшення плазмової концентрації капецитабіну та одного метаболіту (5'-DFCR); не було впливу на 3 основні метаболіти (5'-DFUR, 5-FU та FBAL).

Алопуринол

Для 5-фторурацилу спостерігалися взаємодії з алопуринолом; з можливим зниженням ефективності 5-фторурацилу. Слід уникати одночасного застосування алопуринолу з капецитабіном.

Інтерферон альфа

МТД капецитабіну становила 2000 мг/м² на день у комбінації з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м² на добу) порівняно з 3000 мг/м² на добу при застосуванні окремо капецитабіну.

радіотерапія

МТД капецитабіну окремо при переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, тоді як у поєднанні з променевою терапією раку прямої кишки МДД капецитабіну становить 2000 мг/м² на добу при безперервному режимі або щоденному прийомі з понеділка до п'ятниці під час 6-тижневого курсу променевої терапії.

оксаліплатин

Немає клінічно значущих відмінностей у експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної платини або загальної платини, що виникали при застосуванні капецитабіну в комбінації з оксаліплатином або в комбінації з оксаліплатином і бевацизумабом.

Бевацизумаб

Не спостерігалось клінічно значущого впливу бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну або його метаболітів у присутності оксаліплатину.

Харчова взаємодія

У всіх клінічних випробуваннях пацієнти були проінструктовані ввести капецитабін протягом 30 хвилин після їди. Оскільки поточна безпека та ефективність дані базуються на вживанні з

Д. І. Коломєсєвська



їжею, рекомендується вводити капецитабін з їжею. Застосування з їжею знижує швидкість всмоктування капецитабіну (див. розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки дітородного віку/Контрацепція у чоловіків і жінок

Потенціально репродуктивним жінкам слід порадити уникати вагітності під час лікування капецитабіном. Якщо під час прийому пацієнтка завагітніла, слід пояснити про потенційну небезпеку капецитабіну, для плода. Слід використовувати ефективний метод контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після останньої дози капецитабіну.

Виходячи з результатів генетичної токсичності, пацієнти чоловічої статі з жінками-партнерками репродуктивного потенціалу повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 3 місяців після останньої дози капецитабіну.

Вагітність

Немає досліджень вживання вагітними жінками капецитабіну; однак, слід припустити, що капецитабін може викликати шкоду для плода при застосуванні вагітними жінками. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин, застосування капецитабіну викликало ембріолетальність і тератогенність. Ці висновки є очікуваними наслідками похідних фторпіримідину. Капецитабін протипоказаний під час вагітності.

Грудне вигодовування

Невідомо чи капецитабін виділяється з грудним молоком людини. Дослідження оцінки впливу капецитабіну на продукцію молока або його наявність в грудному молоці людини, не проводились. У період лактації миші, значні кількості капецитабіну та його метаболітів знайдено в молоці. Як потенціал для шкоди немовля невідомо, годування груддю слід припинити під час отримання лікування капецитабіном і протягом 2 тижнів після останньої дози.

Фертильність

Немає даних щодо капецитабіну та його впливу на фертильність. Зважаючи на основні дослідження капецитабіну жінки потенційно дітородного віку та чоловіки, мають використовувати прийнятний метод контролю народжуваності, щоб уникнути вагітності на час дослідження і протягом розумного періоду після цього. У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність (див. розділ 5.3)

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Капецитабін має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Капецитабін може викликати запаморочення, втому та нудоту.

4.8 Небажані ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Згальний профіль безпеки капецитабіну базується на основі даних від понад 3000 пацієнтів, які отримували капецитабін як монотерапію або капецитабін у поєднанні з різними схемами хіміотерапії у кількох показання. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном для метастатичного раку молочної залози, метастатичного колоректального раку і ад'ювантного раку товстої кишки населення вважається порівнянним. Дивіться розділ 5.1 для детальної інформації про основні дослідження, в тому числі дослідження конструкцій і головні результати ефективності.

Найчастіше повідомлялось та/або були клінічно відповідні побічні ефекти, пов'язані з реакціями цього лікарського засобу (побічними реакціями) були шлунково-кишкові розлади (особливо діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підшовний синдром

Д. І. Голомоєв

Вез

еритродизестезія), втома, астения, анорексія, кардіотоксичність, посилення ниркової дисфункції у тих, хто вже мав знижену ниркову функцію та тромбоз/емболія.

Табличний перелік побічних реакцій

Розглянуті побічні реакції можливо, або віддалено пов'язані з застосуванням капецитабіну перераховані в Таблиці 5 для капецитабіну, який призначають як монотерапію і в Таблиці 6 для капецитабіну в комбінації з іншими схемами хіміотерапії за різними показаннями. Наступні заголовки використовуються до ранжування частоти побічних реакцій: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) і рідкі ($< 1/10\ 000$). В середині кожної частоти, представлені побічні реакції у порядку зменшення серйозності.

Монотерапія капецитабіном

У таблиці 5 наведено побічні реакції, пов'язані із застосуванням монотерапії капецитабіном на основі зведеного аналізу безпеки дані з 3 основних досліджень, включаючи понад 1900 пацієнтів (дослідження M66001, SO14695 та SO14796). Побічні реакції додаються відповідну частоті групування згідно з загальною захворюваністю від об'єднаного аналізу.

Таблиця 5 Короткий перелік пов'язаних побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном

Система організму	Дуже часті Всі оцінки	Часті Всі оцінки	Нечасті Тяжкі та/або небезпечні для життя (ступінь 3-4) або вважається відповідним з медичної точки зору	Поодинокі/ рідкі (постмаркетинговий досвід)
Інфекції та інвазії	-	Герпетична вірусна інфекція, назофарингіт, інфекція нижніх дихальних шляхів	Сепсис, інфекція сечовивідних шляхів, целюліт, тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибкава інфекція, інфекція, абсцес зуба	
Новоутворення доброякісне, злоякісне та неуточнене	-	-	Ліпома	
Розлади системи крові та лімфатичної системи	-	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, підвищення міжнародного нормалізованого відношення	

Dr. I. Klovesnikova

Bez

			(INR)/подовження протромбінового часу	
<i>Розлади з боку імунної системи</i>	-	-	Підвищена чутливість	Ангіоневротичний набряк
<i>З боку метаболізму і розлади харчування</i>	анорексія	Зневоднення, зменшення ваги	цукровий діабет, Гіпокаліємія, порушення апетиту, недостатнє харчування, гіпертригліцеридемія	
<i>Психічні розлади</i>	-	Безсоння, депресія	Збентежений стан, Панічна атака, депресія, поганий настрій, зниження лібідо	
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	-	головний біль, Летаргія Запаморочення, парестезія, дисгевзія	Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, порушення рівноваги, Сенсорний розлад, периферична невропатія	Токсична лейкоенцефалопатія (дуже рідко)
<i>Розлади з боку органу зору</i>	-	Підвищена сльозотеча, кон'юнктивіт, Подразнення очей	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз слізної протоки (рідко), порушення рогівки (рідко), кератит (рідко), пунктирний кератит (рідко)
<i>Розлади слуху та лабіринту</i>	-	-	Запаморочення, біль у вухах	
<i>Серцеві розлади</i>	-	-	Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія/інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, Тахікардія, синусова тахікардія, серцебиття	Фібриляція шлуночків (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), аритмія типу «Torsade de pointes» (рідко), брадикардія (рідко), вазоспазм (рідко)
<i>Судинні розлади</i>	-	Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, гіпертонія, Петехії, гіпотензія, припливи, холод периферичних тканин	

Д. І. Талочкавич

Вез

<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння</i>	-	Задишка, носова кровотеча, Кашель, ринорея	Легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, Астма, задишка при фізичному навантаженні		
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Діарея, Блювання, Нудота, стоматит, біль у животі	Шлунково-кишкова кровотеча, запор, Біль у верхній частині живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті	Кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль внизу живота, езофагіт, Дискомфорт у животі, гастроєзофагеальний рефлюксна хвороба, Коліт, Мелена		
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	-	Гіпербілірубінемія, аномалії функціонального тесту печінки	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко)	
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії **	Висип, алопеція, еритема, Суха шкіра, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярний висип, лущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, захворювання нігтів	Пухир, виразка шкіри, висипання, кропив'янка, реакція фоточутливості, Долонна еритема, набряк обличчя, пурпура, синдром відкликання радіації	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як Стівенса-Джонсона Синдром та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) (див. розділ 4.4.)	
<i>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	-	Біль в кінцівках, біль у спині, артралгія	Спільний набряк, біль у кістках, біль в обличчі, скутість опорно-руховий апарат, м'язова слабкість		
<i>Розлади з боку нирок і сечової системи</i>	-	-	Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, Підвищення креатиніну крові		
<i>Розлади з боку репродуктивної системи і груди</i>	-	-	Вагінальна кровотеча		

Д. І. Столюженко

Вез

Загальні розлади та реакції у місці введення	Втома, астенія	Гіпертермія, периферичний набряк, Нездужання, біль у грудях	набряк, Озноб, Грипоподібний стан, Озріння, Підвищення температури тіла		
--	----------------	---	---	--	--

** Виходячи з постмаркетингового досвіду, стійкий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродизестезії може з часом призвести до втрати відбитків пальців (див. розділ 4.4).

Капецитабін у комплексній терапії

В Таблиці 6 перераховані побічні реакції, пов'язані із застосуванням капецитабіну в поєднанні з різними видами режимів багаторазової хіміотерапії на основі показань даних з безпеки з понад 3000 пацієнтів. Додаються побічні реакції у відповідній частоті групування (дуже загальні або загальні) відповідно до найвищого рівня захворюваності в будь-якому з головних клінічних випробувань і є нещодавно добавлені, коли Вони були помічені **в додаток до** що спостерігались у монотерапії капецитабіном або спостерігались при **вищій частоті у групах** в порівнянні до монотерапії капецитабіном (дивись Таблицю 5). Нечасті побічні реакції, зареєстровані для капецитабіну в комбінованій терапії узгоджені із побічними реакціями, про які повідомлялося при монотерапії капецитабіном або повідомляли про монотерапію з комбінованого лікарського засобу (в літературі та/або відповідному резюме характеристики продукту).

Деякі з побічних реакцій є реакціями, які зазвичай спостерігаються при застосуванні комбінованого лікарського засобу (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія, яка спостерігається при застосуванні бевацизумабу); однак не можна виключити загострення при терапії капецитабіном.

Таблиця 6 Резюме пов'язаних побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінованому лікуванні **на додаток до** тих, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або спостерігалися з **більш високою частотою групування** порівняно з монотерапією капецитабіном

Система організму	Дуже часті Всі оцінки	Часті Всі оцінки	Поодинокі/ рідкі (постмаркетинговий досвід)
Інфекції та інвазії	-	Оперізуючий герпес, інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекція верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, + інфекція, оральний герпес	
Розлади системи крові та лімфатичної системи	+Нейтропенія, +Лейкопенія, +Анемія, +Нейтропенічна лихоманка, Тромбоцитопенія	Пригнічення кісткового мозку, + фебрильна нейтропенія	
Розлади імунної системи	-	Підвищена чутливість	
Розлади обміну речовин і харчування	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія,	

Д. І. Коломєска

Без

		гіпокальціємія, гіперглікемія		
<i>Психічні розлади</i>	-	Порушення сну, тривога		
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	Парестезія, дизестезія, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія, головний біль	Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакція гіперчутливості, гіпоестезія		
<i>Порушення з боку органів зору</i>	Підвищення сльозотечі	Розлади зору, сухість очей, біль в очах, порушення зору, нечіткість зору		
<i>Розлади з боку органу слуху та лабіринту</i>	-	Шум у вухах, гіпоакузія		
<i>Серцеві розлади</i>	-	Фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт серця		
<i>Судинні розлади</i>	Набряк нижніх кінцівок, гіпертонія, +емболія та тромбоз	Припливи, артеріальна гіпотензія, гіпертонічний криз, припливи, флебіт		
<i>Розлади з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння</i>	Біль у горлі, дизестезія глотки	Гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія		
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Запор, диспепсія	Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, виразка ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у ротовій порожнині, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія ротової порожнини, парестезія ротової порожнини, гіпоестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі		
<i>Гепатобіліарні порушення</i>	-	Порушення функції печінки		

Д. І. Коловський

Вез

<i>Розлади шкіри та підшкірної клітковини</i>	Алопеція, порушення нігтів	Гіпергідроз, еритематозний висип, кропив'янка, нічна пітливість		
<i>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	Міалгія, артралгія, біль у кінцівках	Біль у щелепі, м'язові спазми, тризм, м'язова слабкість		
<i>Розлади нирок і сечовивідних шляхів</i>	-	Гематурія, протеїнурія, зниження ниркового кліренсу креатиніну, дизурія	Гостра ниркова недостатність внаслідок дегідратації (рідко)	
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення</i>	Лихоманка, слабкість, +млявість, непереносимість температури	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівках, біль, озноб, біль у грудях, грипоподібний стан, + лихоманка, реакція, пов'язана з інфузією, реакція в місці ін'єкції, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції		
<i>Травми, отруєння та процедурні ускладнення</i>	-	Контузія		

+ Для кожного терміну підрахунок частоти базувався на побічних реакціях усіх ступенів. Для термінів, позначених «+», підрахунок частоти базувався на побічних реакціях 3-4 ступеня. Побічні реакції додаються відповідно до найвищої частоти, яка спостерігається в будь-якому з основних досліджень комбінації.

Опис окремих побічних реакцій

Долонно-підшоловний синдром (HFS) (див. розділ 4.4)

Для капецитабіну при дозі 1250 мг/м² двічі на день з 1 по 14 день кожні 3 тижні, періодичність 53% до 60% від всіх HFS спостерігалась в монотерапії капецитабіном у випробуваннях (включаючи навчання в ад'ювантній терапії раку товстої кишки, лікування метастатичного колоректального раку та лікування раку молочної залози), а частота з 63% спостерігалась в групі капецитабін/доцетаксел для лікування метастатичного раку молочної залози. Для дози капецитабіну 1000 мг/м² двічі на день з 1 по 14 день кожні 3 тижні, частота від 22% до 30% з всіх HFS спостерігалась в комбінованій терапії капецитабіном.

А мета-аналіз з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, яких лікували капецитабіном у монотерапії або капецитабіном в поєднанні з іншими режимами хімотерапії в багаторазових показаннях (колоректальний, рак шлунку і рак молочної залози) показали що HFS (всі оцінки) відбулося у 2066 (43%) пацієнтів, а медіана часу з 239 [95% ДІ 201, 288] днів після початку лікування капецитабіном. Всі комбінації, в наступних коваріатах були статистично значно пов'язані з збільшенням ризику розвитку HFS: зростала початкова доза капецитабіну (грам), зменшувалась доза кумуляції капецитабіну (0,1*кг), збільшувалась відносна дозова інтенсивність в перші шість тижнів, збільшувалась тривалість дослідження лікування (тижнів), підвищувався у багаторічних досліджених (від 10 років та більше), у жіночої статі, і відзначалась гарна продуктивність ECOG на початковому рівні (0 проти ≥1).

Д. І. Голованський

Без

Діарея (див. розділ 4.4)

Капецитабін може викликати діарею, яка спостерігалася приблизно у 50% пацієнтів.

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в усіх дослідженнях, які об'єднали, наступне коваріати були статистично значущими пов'язаними з підвищеним ризиком розвитку діареї: посилювалась після прийому дози капецитабіну (грам), збільшувалась при тривалому дослідженні лікування (тижні), наростала з віком (по 10-річний приріст), і у жіночої статі. Наступні коваріати були статистично значно пов'язані зі зменшенням ризику розвитку діареї: збільшувались кумулятивні дози капецитабіну (0,1*кг) і зростала відносна інтенсивність дози в перші шість тижнів.

Кардіотоксичність (див. розділ 4.4)

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, наступні побічні реакції з частотою менше 0,1% були пов'язані із застосуванням монотерапії капецитабіном на основі об'єданого аналізу даних клінічної безпеки з 7 клінічних досліджень з участю 949 пацієнтів (2 фази III і 5 фаза II клінічних випробувань метастатичного колоректального раку та метастатичного раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, раптова смерть та шлуночкові екстрасистоли.

Енцефалопатія

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, і на основі наведеного вище об'єданого аналізу клінічних даних безпеки від 7 клінічних досліджень енцефалопатія також була пов'язана із застосуванням монотерапії капецитабіном з частотою менше 0,1%.

Вплив подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну:

У разі прийому подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну повідомлялося про такі побічні реакції: подразнення очей, набряк очей, шкірний висип, головний біль, парестезії, діарея, нудота, подразнення шлунка та блювання.

Особливі групи населенняПацієнти літнього віку (див. розділ 4.2)

Аналіз безпеки даних у пацієнтів ≥ 60 років, яких лікували монотерапією капецитабіном та аналіз пацієнтів, яких лікували капецитабіном плюс комбінованою терапією доцетакселом показав збільшення захворюваності, пов'язані з лікуванням 3 і 4 ступенів побічних реакцій і серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, в порівнянні пацієнтам віком до 60 років. Пацієнти ≥ 60 років, які отримували лікування капецитабіном і доцетакселом також мали більш раннє переривання лікування внаслідок побічної реакції порівняно з пацієнтами < 60 років.

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даними з понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в усіх дослідженнях разом, зростання лікування в роках (по 10 років) були статистично значно пов'язані зі збільшенням ризику розвитку HFS і діареї та зі зниженим ризиком розвитку нейтропенії.

Стать

Результати мета-аналізу 14 клінічних випробувань з даними з понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали що в сукупності всіх досліджень жіноча стать була статистичною значною мірою пов'язана з підвищенням ризику розвитку ГФС і діареї і зі зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.2):

Аналіз безпеки даних у пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном (колоректальний рак) із початковим порушенням функції нирок показали збільшення у частоті пов'язаних з лікуванням побічних ефектів 3 і 4 ступеня реакції в порівнянні пацієнтами з нормальною

Д. І. Палочковська

Вез

функцією нирок (36 % у пацієнтів без ниркової недостатності $n=268$ проти 41% при легкому ступені $n=257$ і 54% в помірному $n=59$ відповідно) (див розділ 5.2). Пацієнти з помірним порушенням функції нирок показали підвищену швидкість зниження дози (44%) проти 33% і 32% у пацієнтів без або з легким ступенем ниркової недостатності та підвищення раннього відмови від лікування (21% відмов протягом в перші два циклів) проти 5% і 8% в пацієнтів з відсутністю або легким порушенням функції нирок.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітність підозрювані побічні реакції після дозволу на лікарський засіб є важливою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користі/ризиків лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через **національну звітну систему** надану у додатку V.

4.9 Передозування

Прояви гострого передозування включають нудоту, блювання, діарею, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту, і кровотечу, і пригнічення кісткового мозку. Медичне лікування передозування повинно включати звичайні терапевтичні і підтримуючі медичні втручання, спрямовані на корекцію виявлених клінічних проявів та профілактику їх можливих ускладнень.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, антиметаболіти, аналоги піримідину, код АТС: L01BC06

Капецитабін це нецитотоксичний фторпіримідину карбамат, який функціонує як прекурсор для перорального введення з цитотоксичним фрагментом 5-фторурацил (5-ФУ). Капецитабін активується через декілька ферментативних етапів (див. розділ 5.2). Фермент, що бере участь у в остаточному перетворенні до 5-ФУ, виявлено тимідинфосфорилазу (ThyPase), в пухлинних тканинах, але також в нормальних тканинах, хоч і зазвичай в нижчих рівнях. При раку людини моделі ксенотрансплантата капецитабін продемонстровано синергічний ефект в поєднанні з доцетакселом, який може бути пов'язаним з підвищенням регуляції з тимідинфосфорилази за доцетакселом.

Існують докази того, що в метаболізмі 5-ФУ в анаболічному шляху блокує реакцію метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти до тимідилової кислоти, таким чином заважаючи на синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Включення 5-ФУ також призводить до гальмування РНК і синтезу білка з ДНК і РНК, що є істотними для поділу клітини і зростання ефекту 5-ФУ може створити, а дефіцит тимідину провокує незбалансоване зростання і гибель клітини. Ефекти ДНК і РНК позбавлення найбільш позначені на тих клітини, які проліферують швидше і які метаболізують 5-ФУ на більше швидкий темп.

Рак товстої кишки та колоректальний рак

Монотерапія капецитабіном при ад'ювантному раку товстої кишки

Дані від одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III у пацієнтів з етапу III (герцогів В) лікування раку товстої кишки як підтримуючу терапію використовували капецитабін для ад'ювантного лікування пацієнтів з (Дослідження ХАСТ; М66001). В іншому дослідженні, 1987 року, пацієнти були рандомізовані до лікування з капецитабіном (1250 мг/м² двічі щодня для 2 тижнів з наступним 1 тижнем періоду відпочинку і визначалось як 3-тижневий цикл для 24 тижнів) або 5-ФУ і лейковорином (Майо Клініка режим: 20 мг/м² лейковорин внутрішньовенно після 425 мг/м² внутрішньовенного болюсу 5-ФУ, на дні з 1 до 5, кожен 28 днів для 24 тижнів). Капецитабін був принаймні еквівалентним при

Д. І. Голованська

Вез

внутрішньовенному введенні 5-ФУ/ЛВ без прогресування хвороб популяції із загальною виживаністю, тести для різниці з капецитабіном проти 5-ФУ/ЛВ без виявлених хвороб і загальна виживаність показала безпеку співвідношення 0,88 (95% ДІ 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) і 0,86 (95% ДІ 0,74 – 1,01; $p = 0,060$), відповідно. Моніторинг медіани вгору і в час в аналіз був 6,9 років. У заздалегідь запланованому багатоваріантному аналізі Кокса, була продемонстрована перевага капецитабіну порівняно з болісним 5-ФУ/ЛВ. Наступні фактори були попередньо визначені в план статистичного аналізу включення в модель: вік, час від хірургії до рандомізації, статі, СЕА базові рівні, лімфатичні вузли на базовому рівні та країні. У всього рандомізованого населення, показано, що капецитабін був вищим до 5-ФУ/ЛВ для виживання без захворювань (безпека співвідношення 0,849; 95% ДІ 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), а також для загального виживання (безпека коефіцієнт 0,828; 95% ДІ 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Комбінована терапія ад'ювантного раку товстої кишки

Дані від одного мультицентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження клінічної фази 3 у пацієнтів з етап III (герцогський В) раку товстої кишки для підтримуючої терапії використали капецитабін в поєднанні з оксаліплатином (XELOX) для ад'ювантного лікування хворих на рак товстої кишки (дослідження NO16968). У цьому дослідженні 944 пацієнтів були рандомізовані до 3-х тижнів циклів по 24 тижні з капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів, а потім 1 тиждень період відпочинку) в поєднанні з оксаліплатином (130 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин на день 1 кожні 3 тижні); Рандомізовано 942 пацієнтів до болісу 5-ФУ і лейковорину. У первинному аналізі DFS у популяції ІТТ було показано, що XELOX значно перевершує 5-ФУ/ЛВ (HR=0,80, 95% ДІ=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). Показник DFS протягом 3 років становив 71% для XELOX проти 67% для 5-ФУ/ЛВ. Аналіз вторинної кінцевої точки RFS підтверджує ці результати з HR 0,78 (95% ДІ=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) для XELOX порівняно з 5-ФУ/ЛВ. XELOX продемонстрував тенденцію до переваги ОС с а ЧСС 0,87 (95% ДІ=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), що перекладається на зниження ризику смерті на 13%. 5-річний ОС показник склав 78% для XELOX проти 74% для 5-ФУ/ЛВ. Ефективність даних базується на середньому часі спостереження 59 місяців для ОС і 57 місяців для ДФС. Рівень відміни через побічні явища був вищим в комбінації XELOX терапії руки (21 %) у порівнянні з монотерапією 5-ФУ/ЛВ руки (9 %) в ІТТ населення.

Монотерапія капецитабіном при метастатичному колоректальному раку

Дані від двох ідентичного дизайну, багатоцентрових, рандомізованих, контрольованих клінічних досліджень фази III клінічної підтримки випробувань (SO14695; SO14796). в використовувати капецитабіну для першої лінії лікування метастатичного колоректального раку. В ці випробування, 603 пацієнтів були рандомізовані до лікування з капецитабіном (1250 мг/м² двічі щодня для 2 тижнів, після 1 тиждень період відпочинку і призначався як 3-тижневий цикл). 604 пацієнти були рандомізовані до лікування з 5-ФУ і лейковорином (Майо режим: 20 мг/м² лейковорин внутрішньовенно призначався після 425 мг/м² внутрішньовенного болісу 5-ФУ, на дні з 1 до 5, кожен 28 днів). Загальна відповідь у повністю рандомізованого населення (дослідницька оцінка) була 25,7% (капецитабін) проти 16,7% (Майо режим); стор <0,0002. Медіана часу до прогресування була 140 днів (капецитабін) проти 144 днів (Майо режим). Медіана виживання було 392 днів (капецитабін) проти 391 днів (Майо режим). В даний час немає порівняльних даних у доступі на капецитабін, монотерапію колоректального раку в порівнянні з першою лінією поєднаних режимів.

Комбінована терапія в першій лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані від багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16966) підтримують використання капецитабіну в поєднанні з оксаліплатином або у комбінації з оксаліплатином і бевацизумабом для першої лінії лікування метастатичного колоректального раку. Дослідження містили дві частини: початкова 2-рукова частина у якій 634 хворих були рандомізовані до дві різні групи лікування, в т.ч XELOX або FOLFOX-4 і подальший факторіал 2x2 частини, в якій знаходився 1401 хворий, рандомізований до чотири X плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб і FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Схеми лікування дивись у Таблиці 7.

Д. І. Коломєвська

Без

Таблиця 7 Схеми лікування в дослідженні NO16966 (mCRC)

	Лікування	Початкова доза	розклад
ФОЛФОКС-4 або ФОЛФОКС-4 + Бевацизумаб	оксаліплатин	85 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у 1-й день, кожні 2 тижні
	Лейковорин	200 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Лейковорин на 1-й і 2-й день, кожні 2 тижні
	5-фторурацил	400 мг/м ² внутрішньовенно болюсно, потім 600 мг/м ² внутрішньовенно протягом 22 годин	5-фторурацил внутрішньовенний болос/інфузія, кожен у 1-й та 2-й дні, кожні 2 тижні
	Плацебо або бевацизумаб	5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хв	День 1, до FOLFOX-4, кожні 2 тижні
XELOX або КСЕЛОКС+ Бевацизумаб	оксаліплатин	130 мг/м ² внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин в день 1, кожні 3 тижні
	капецитабін	1000 мг/м ² перорально двічі на день	капецитабін перорально двічі на день протягом 2 тижнів (з наступним тижнем перерви в лікуванні)
	Плацебо або бевацизумаб	7,5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хв	День 1, до XELOX, кожні 3 тижні
5-фторурацил: внутрішньовенна болюсна ін'єкція відразу після лейковорину			

У загальному порівнянні була продемонстрована негірша ефективність груп, що містять XELOX, порівняно з групами, які містять FOLFOX-4, з точки зору виживаності без прогресування у популяції відповідних пацієнтів і популяції, що планується лікувати (див. таблицю 8). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. таблицю 8). Порівняння XELOX плюс бевацизумаб проти FOLFOX-4 плюс бевацизумаб було попередньо визначеним дослідницьким аналізом. У цьому порівнянні підгруп лікування XELOX плюс бевацизумаб був подібним до FOLFOX-4 плюс бевацизумаб щодо виживаності без прогресування (коефіцієнт ризику 1,01; 97,5% ДІ 0,84–1,22). Медіана спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір лікуватися, становила 1,5 року; дані аналізів після додаткового 1 року спостереження також включені в таблицю 8. Проте аналіз ВВП під час лікування не підтвердив результати загального аналізу ВВП і ЗВ: співвідношення ризиків XELOX порівняно з FOLFOX-4 становило 1,24 з 97,5% ДІ 1,07 - 1,44. Незважаючи на те, що аналізи чутливості показують, що відмінності в режимах лікування та час оцінки пухлини впливають на аналіз ВВП під час лікування, повного пояснення цього результату не знайдено.

Таблиця 8 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16966

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ	
XELOX/ XELOX+P/ КСЕЛОКС+БВ (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	ФОЛФОКС-4/ ФОЛФОКС-4+П /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)

Д. І. Яковлевич

Без

Населення	Середній час до події (дні)		ЧСС (97,5% ДІ)
Параметр: Вживання без прогресування			
ЕРР	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ІТТ	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Параметр: загальне виживання			
ЕРР	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ІТТ	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОДАТКОВИЙ 1 РІК СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Населення	Середній час до події (дні)		ЧСС (97,5% ДІ)
Параметр: Вживання без прогресування			
ЕРР	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ІТТ	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Параметр: загальне виживання			
ЕРР	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ІТТ	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*ЕРР = відповідна популяція пацієнтів; **ІТТ=популяція, яка планує лікуватися

У рандомізованому контрольованому дослідженні III фази (CAIRO) вивчався ефект застосування капецитабіну в початковій дозі 1000 мг/м² протягом 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом для лікування першої лінії пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів були рандомізовані для отримання або послідовного лікування (n=410), або комбінованого лікування (n=410). Послідовне лікування включало капецитабін першого ряду (1250 мг/м² двічі на день протягом 14 днів), іринотекан другого ряду (350 мг/м² у день 1) і комбінацію капецитабіну третього ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) з оксалиплатином (130 мг/м² у день 1). Комбіноване лікування включало капецитабін першого ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) у поєднанні з іринотеканом (250 мг/м² у день 1) (XELIRI) та капецитабін другого ряду (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) плюс оксалиплатин (130 мг/м² у 1-й день). Усі цикли лікування проводили з інтервалом у 3 тижні. При лікуванні першої лінії медіана виживаності без прогресування в популяції, яку планували лікувати, становила 5,8 місяців (95% ДІ 5,1-6,2 місяця) для монотерапії капецитабіном і 7,8 місяців (95% ДІ 7,0-8,3 місяця; p=0,0002). для XELIRI. Однак це було пов'язано зі збільшенням частоти шлунково-кишкової токсичності та нейтропенії під час лікування XELIRI першої лінії (26% та 11% для XELIRI та капецитабіну першої лінії відповідно).

XELIRI порівнювали з 5-ФУ + іринотекан (FOLFIRI) у трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Схеми XELIRI включали капецитабін 1000 мг/м² двічі на день у дні 1-14 тритижневого циклу в поєднанні з іринотеканом 250 мг/м² у день 1. У найбільшому дослідженні (BICC-C) пацієнти були рандомізовані для отримання відкритого методу FOLFIRI (n=144), болюсного введення 5-ФУ (mIFL) (n=145) або XELIRI (n=141) і були додатково рандомізовані для отримання або подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіана ВБП становила 7,6 місяців для FOLFIRI, 5,9 місяців для mIFL (p=0,004) для порівняння з FOLFIRI і 5,8 місяців для XELIRI (p=0,015). Медіана ЗВ становила 23,1 місяців для FOLFIRI, 17,6 місяців для mIFL (p=0,09) і 18,9 місяців для XELIRI (p=0,27). У пацієнтів, які отримували XELIRI, спостерігалася надмірна шлунково-кишкова токсичність порівняно з FOLFIRI (діарея 48% і 14% для XELIRI і FOLFIRI відповідно).

У дослідженні EORTC пацієнтів рандомізували для відкритого лікування FOLFIRI (n=41) або XELIRI (n=44) з додатковою рандомізацією до подвійного сліпого лікування целекоксибом або плацебо. Середній ВБП і час загального виживання (ЗВ) були коротшими для XELIRI порівняно з FOLFIRI (ВБП 5,9 проти 9,6 місяців і ЗВ 14,8 проти 19,9 місяців), на додаток до цього повідомлялося про надмірну частоту діареї у пацієнтів, які отримували схему XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

У дослідженні, опублікованому Skof та ін., пацієнти були рандомізовані для отримання або FOLFIRI, або XELIRI.

Д. І. Положенко

Вез

Загальна частота відповіді становила 49% у групі XELIRI та 48% у групі FOLFIRI ($p=0,76$). Наприкінці лікування 37% пацієнтів у групі XELIRI та 26% пацієнтів у групі FOLFIRI не мали ознак захворювання ($p=0,56$). Токсичність була подібною між лікуваннями, за винятком нейтропенії, про яку частіше повідомляли у пацієнтів, які отримували FOLFIRI.

Montagnani та ін. використали результати трьох вищезазначених досліджень, щоб забезпечити загальний аналіз рандомізованих досліджень, у яких порівнювали схеми лікування FOLFIRI та XELIRI при лікуванні мКРР. Значне зниження ризику прогресування асоціювалося з FOLFIRI (HR, 0,76; 95% ДІ, 0,62-0,95; $P < 0,01$), результат частковий через погану переносимість застосовуваних схем XELIRI.

Дані рандомізованого клінічного дослідження (Souglakos et al, 2012), у якому порівнювали FOLFIRI + бевацизумаб і XELIRI + бевацизумаб, не показали суттєвих відмінностей у PFS або OS між методами лікування. Пацієнти були рандомізовані для отримання або FOLFIRI плюс бевацизумаб (група-А, $n=167$), або XELIRI плюс бевацизумаб (група-В, $n=166$). Для групи В у схемі XELIRI використовували капецитабін 1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів + іринотекан 250 мг/м² у день 1. Середня виживаність без прогресування (ВВП) становила 10,0 і 8,9 місяців; $p=0,64$, загальна виживаність 25,7 і 27,5 місяців; $p=0,55$ і частота відповіді 45,5 і 39,8%; $p=0,32$ для FOLFIRI-Bev та XELIRI-Bev відповідно. Пацієнти, які отримували XELIRI + бевацизумаб, повідомили про значно більшу частоту діареї, фебрильної нейтропенії та шкірних реакцій долонь і стоп, ніж пацієнти, які отримували FOLFIRI + бевацизумаб, зі значно більшою затримкою лікування, зменшенням дози та припиненням лікування.

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтверджують використання капецитабіну в початковій дозі 800 мг/м² протягом 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом і бевацизумабом для лікування пацієнтів першої лінії з метастатичним колоректальним раком. 120 пацієнтів були рандомізовані на модифіковану схему XELIRI з капецитабіном 800 мг/м² двічі на день протягом двох тижнів з наступним 7-денним періодом перерви, іринотеканом (200 мг/м² у вигляді 30-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30–90-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні); 127 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), оксаліплатином (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30-90-хвилинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні). Після середньої тривалості спостереження для досліджуваної популяції 26,2 місяця відповіді на лікування були такими, як показано нижче:

Таблиця 9 Основні результати дослідження AIO KRK

	КСЕЛОКС + бевацизумаб (ІТТ: N=127)	Модифікований XELIRI+ бевацизумаб (ІТТ: N= 120)	Коефіцієнт ризику 95% ДІ Р значення
Вживаність без прогресування через 6 місяців			
ІТТ	76%	84%	-
95% ДІ	69 - 84%	77 - 90%	
Середня виживаність без прогресування			
ІТТ	10,4 місяців	12,1 місяців	0,93
95% ДІ	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
Середня загальна виживаність			
ІТТ	24,4 місяці	25,5 місяців	0,90
95% ДІ	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

Комбінована терапія в другій лінії лікування метастатичного колоректального раку

Д. І. Коломєтський

Без

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази (NO16967) підтверджують використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином для лікування другої лінії метастатичного колоректального раку. У цьому дослідженні 627 пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою, які отримували попереднє лікування іринотеканом у поєднанні з фторпіримідином як терапію першої лінії, були рандомізовані для лікування XELOX або FOLFOX-4. Графік дозування XELOX і FOLFOX-4 (без додавання плацебо або бевацизумабу) наведено в таблиці 7. Було продемонстровано, що XELOX не поступається FOLFOX-4 щодо виживаності без прогресування в популяції за протоколом і популяції, яку планують лікувати (див. Таблицю 10). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. Таблицю 10). Середня тривалість спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір лікуватися, становила 2,1 року; дані аналізів після додаткових 6 місяців спостереження також включені в Таблицю 10.

Таблиця 10 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16967

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	ФОЛФОКС-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)		
Популяція	Середній час до події (дні)		ЧСС (95% ДІ)
Параметр: Виживання без прогресування			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: загальне виживання			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОДАТКОВІ 6 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Популяція	Середній час до події (дні)		ЧСС (95% ДІ)
Параметр: Виживання без прогресування			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: загальне виживання			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=популяція за протоколом; **ITT=популяція, яка планує лікуватися.

Поширений рак шлунка:

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази за участю пацієнтів з поширеним раком шлунка підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунка (ML17032). У цьому дослідженні 160 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів з подальшим 7-денним періодом перерви) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії кожні 3 тижні). Загалом 156 пацієнтів були рандомізовані для лікування 5-ФУ (800 мг/м² на день, безперервна інфузія в дні 1-5 кожні 3 тижні) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1, кожні 3 тижні). Капецитабін у комбінації з цисплатином не поступався 5-ФУ у комбінації з цисплатином щодо виживаності без прогресування в аналізі за протоколом (коефіцієнт ризику 0,81; 95% ДІ 0,63–1,04). Середня виживаність без прогресування становила 5,6 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 5,0 місяців (5-FU + цисплатин). Коефіцієнт ризику для тривалості виживання (загальне виживання) був подібним до коефіцієнта ризику для виживання без прогресування (коефіцієнт ризику 0,85; 95% ДІ 0,64–1,13). Середня тривалість виживання становила 10,5 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 9,3 місяців (5-ФУ + цисплатин).

Д. І. Положенко

Без

Дані рандомізованого багатоцентрового дослідження фази III, у якому порівнювали капецитабін з 5-ФУ та оксаліплатин з цисплатином у пацієнтів із поширеним раком шлунка, підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунка (REAL-2). У цьому дослідженні 1002 пацієнтів були рандомізовані за факторіальним планом 2x2 в одну з наступних 4 груп:

– ECF: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болусу в день 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня безперервно інфузією по центральній лінії).

– ECX: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болусу в день 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

– EOF: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болусу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня безперервною інфузією по центральній лінії).

– EOX: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болусу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

Аналіз первинної ефективності в популяції за протоколом продемонстрував не меншу ефективність загальної виживаності для схем на основі капецитабіну порівняно з 5-ФУ (співвідношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,8–0,99) і для схем на основі оксаліплатину порівняно з цисплатином (співвідношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0,80 - 1,1). Середня загальна виживаність становила 10,9 місяців у схемах на основі капецитабіну та 9,6 місяців у схемах на основі 5-ФУ. Середня загальна виживаність становила 10,0 місяців у схемах на основі цисплатину та 10,4 місяця в схемах на основі оксаліплатину.

Капецитабін також використовувався в комбінації з оксаліплатином для лікування прогресуючого раку шлунка. Дослідження з монотерапією капецитабіном показують, що капецитабін діє на поширений рак шлунка.

Рак товстої кишки, колоректальний і поширений рак шлунка: мета-аналіз

Мета-аналіз шести клінічних досліджень (дослідження SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) підтверджує заміну капецитабіну 5-ФУ у моно- та комбінованому лікуванні раку шлунково-кишкового тракту. Зведений аналіз включає 3097 пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 3074 пацієнтів, які отримували схеми, що містять 5-ФУ. Середній загальний час виживання становив 703 дні (95% ДІ: 671; 745) у пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 683 дні (95% ДІ: 646; 715) у пацієнтів, які отримували схеми, що містять 5-ФУ. Коефіцієнт ризику для загального виживання становив 0,94 (95% ДІ: 0,89; 1,00, p=0,0489), що вказує на те, що схеми, що містять капецитабін, не поступаються схемам, які містять 5-ФУ.

Рак молочної залози:

Комбінована терапія капецитабіном і доцетакселом при локально поширеному або метастатичному раку молочної залози

Дані одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази підтверджують використання капецитабіну в комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності цитотоксичної хімотерапії, включаючи антрациклін. У цьому дослідженні 255 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом відпочинку та доцетакселом 75 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). 256 пацієнтів були рандомізовані для лікування лише доцетакселом (100 мг/м² внутрішньовенно протягом 1 години). наступні кожні 3 тижні). Виживання було вище у складі капецитабіну + комбінованої групи доцетакселу (p=0,0126). Середня виживаність становила 442 дні (капецитабін + доцетаксел) проти 352 днів (доцетаксел поодиночі). Загальні об'єктивні показники відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка

Dr. I. Kloos-Beek

Beek

дослідника) становили 41,6 % (капецитабін + доцетаксел) проти 29,7 % (доцетаксел окремо); $p = 0,0058$. Час до прогресування хвороби був вище у складі капецитабіну + комбінованої групи доцетакселу ($p < 0,0001$). Середній час до прогресування становив 186 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 128 днів (доцетаксел окремо).

Монотерапія капецитабіном після невдалої хіміотерапії таксанами, що містить антрацикліни, і для яких терапія антрациклінами не показана

Наявні дані від двох мультицентрових клінічних досліджень фази II підтримуючої терапії капецитабіном як монотерапії для лікування пацієнтів після невдалої хіміотерапії з таксанами і що містила антрациклін або для кого подальша терапія антрациклінами не вказується. У цих випробуваннях, загалом 236 пацієнтів отримували капецитабін (1250 мг/м^2 двічі на день, після 2 тижнів після 1 тижня періоду відпочинку). Загальні об'єктивні показники відповіді (дослідницька оцінка) становили 20 % (спочатку пробна) і 25 % (друга дослідницька оцінка). Середній час до прогресування становив 93 і 98 днів. Медіана виживання склало 384 і 373 дні.

Всі показання

А мета-аналіз 14 клінічних випробування з даними від понад 4700 пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном або капецитабін у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями (товста кишка, колоректальний, шлунок і рак молочної залози) показав, що пацієнти після капецитабіну хто мав руко-ножний синдром (HFS) мав загалом довше виживання порівняно з пацієнтами, у яких не розвинулася ССН: медіана в цілому виживання 1100 днів (95% ДІ 1007;1200) проти 691 дня (95% ДІ 638;754) із коефіцієнтом ризику 0,61 (95% ДІ 0,56; 0,66).

Педіатричне населення

Європейський Агентство з лікарських засобів відмовилось від зобов'язання подати результати досліджень на референтний лікарський засіб, що містить капецитабін в усіх підгрупах педіатричної популяції при аденокарциномі товстої та прямої кишки, аденокарциномі шлунка та карциномі молочної залози (див. розділ 4.2 для інформації про педіатричного застосування).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика капецитабіну була досліджена та оцінена в діапазоні доз $502\text{--}3514 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$. Виміряно параметри капецитабіну, 5'-дезоксидефуритидину (5'-DFCR) і 5'-дезоксидефурідину (5'-DFUR) на 1 і 14 дні були подібними. AUC 5-ФУ була на 30–35% вищою на 14-й день. Зменшення дози капецитабіну знижує системну експозицію 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, через нелінійну фармакокінетику активного метаболіту.

Адсорбція

Після перорального введення капецитабін поглинається швидко і значною мірою, а потім у значній мірі перетворюється на метаболіти, 5'-DFCR і 5'-DFUR. Застосування з їжею знижує швидкість абсорбції капецитабіну, але тільки результати незначного впливу на AUC 5'-DFUR і далі АМУ наступного метаболіту 5-ФУ. У дозі 1250 мг/м^2 на добу 14 з застосуванням після прийому їжі, пік концентрації в плазмі (C макс в мкг/мл) для капецитабіну, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-ФУ і ФБАЛ були 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 відповідно. Час піку концентрації в плазмі (Tmax у годинах) становили 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34. AUC 0-∞ значення в мкг•год/мл становили 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3.

Розподіл

in vitro показали, що капецитабін, 5'-DFCR, 5'-DFUR і 5-FU зв'язуються з білками на 54 %, 10 %, 62 % і 10 %, головним чином з альбуміном.

Біотрансформація

Dr. N. Palovsevic

Капецитабін спочатку метаболізується печінковою карбоксилестеразою до 5'-DFCR, який потім перетворюється до 5'-ДФУР цитидин дезаміназою, що розташована в печінці і пухлинних тканинах. Далі каталітична активація з 5'-ДФУР відбувається завдяки тимідин фосфорилазі (ThyPase). Ферменти залучені в каталітичну активацію знайдено в пухлинних тканинах, але також в нормальній тканині, хоч зазвичай на нижчому рівні. Послідовна ферментативна біотрансформація з капецитабіну до 5-ФУ призводить до підвищення концентрації в межах пухлинних тканин. Збоку від колоректальної пухлини, 5-ФУ покоління з'являється в значній кількості локалізоване в пухлинні стромальні клітини. Після перорального прийому капецитабіну пацієнтам з колоректальним раком, співвідношення 5-ФУ концентрації в колоректальній пухлини до суміжні тканини був 3.2 (діапазон від 0,9 до 8.0). Співвідношення з 5-ФУ концентрація в пухлині до плазми було 21.4 (діапазон від 3.9 до 59,9, n=8), тоді як співвідношення в здоровій тканині до плазма було 8.9 (діапазон від 3.0 до 25,8, n=8). Дія тимідин фосфорилази була вимірювана і знайдено до 4 разів більше в первинній колоректальній пухлині, ніж в прилеглий нормальній тканині. Відповідно до імуногістохімічного вивчення, тимідин фосфорилаза з'являється в великій частці локалізована в пухлинні стромальні клітини.

5-ФУ далі катаболізується за участі ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (DPD) до набагато менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (FUH 2). Дигідропіримідиназа розщеплює кільце піримідину з утворенням 5 -фторуреїдопропіонової кислоти (FUPA). Нарешті, β -уреїдопропіоназа розщеплює FUPA до α -фтор- β -аланіну (FBAL), який очищається в сечі. Дигідропіримідиндегідрогеназа (DPD) має обмеження в діяльності. Дефіцит DPD може вести до підвищення токсичності капецитабіну (див. розділи 4.3 та 4.4).

Елімінація

Період напіввиведення ($t_{1/2}$ в годинах). капецитабіну, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU і FBAL були 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 відповідно. Капецитабін і його метаболіти переважно виводяться з сечею; 95,5% від введеної дози капецитабіну відновлюється в сечі. Виділення з калом мінімальне (2,6 %). Головний метаболіт виділяється з сечею, називається FBAL, він становить 57% з введеної дози. Близько 3% від введеної дози виділяється в сеча без змін

Комбінована терапія

Фаза I дослідження оцінки впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу або паклітакселу і навпаки не показала ефекту капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу або паклітакселу (C_{max} і AUC) і відсутність впливу доцетакселу або паклітакселу на фармакокінетику 5' - ДФУР.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Популяційна фармакокінетика аналізувалась після лікування капецитабіном у 505 пацієнтів із колоректальним раком у дозі 1250 мг/м² двічі на день. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінці на базовому рівні, Карновський Статус продуктивності, загальний білірубін, сироватка крові альбуміну, АСАТ і АЛАТ не мали за статистикою істотного впливу на фармакокінетику 5'-DFUR, 5-FU і FBAL.

Пацієнти з порушенням печінки внаслідок метастазів у печінці: Відповідно до фармакокінетичного дослідження у онкологічних хворих з ступенем порушення печінки від легкого до помірного через метастази в печінці, в біодоступності капецитабіну та впливу 5-ФУ можливе збільшення порівняно з пацієнтами без порушення функції печінки. Фармакокінетичних даних щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю немає.

Хворі на ниркову недостатність: На основі на фармакокінетичного дослідження у онкологічних хворих з ступенем ниркової недостатності від легкого до тяжкого немає доказів впливу на кліренс креатиніну та на фармакокінетику з незмінним лікарським засобом і 5-ФУ. Проаналізований кліренс креатиніну показав системний вплив 5'-ДФУР (35 % збільшення AUC

Dr. I. Galozovska

Dr. J.

при зниженні кліренсу креатиніну за 50 %) і FBAL (114 % збільшення в АМУ при зниженні кліренсу креатиніну на 50%). FBAL є метаболітом без антипроліферативної активності.

Люди похилого віку: На основі аналізу популяційної фармакокінетики, який включав хворих з широким віковим діапазоном (від 27 до 86 років) і включав 234 (46%) пацієнтів старше або близько 65, вік не має впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. АUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % призводить до збільшення АUC FBAL на 15 %). Ймовірно, це збільшення пов'язане зі зміною функції нирок.

Етнічні фактори: після наступного перорального введення 825 мг/м² капецитабіну двічі на день на 14 днів, у японських пацієнтів (n=18) помічали приблизно на 36 % нижчу C_{max} і на 24 % нижче АUC для капецитабіну, ніж у кавказьких пацієнтів (n=22). Японські пацієнти також мали нижчу приблизно на 25% C_{max} і на 34 % нижчу АUC для FBAL ніж кавказькі пацієнти. Клінічна актуальність з цих відмінностей невідома. Суттєвих відмінностей не було в контакт з іншими метаболітами (5'-DFCR, 5'-DFUR і 5-FU).

5.3 Доклінічні дані безпеки

При повторному вивченні токсичності, щоденний пероральний прийом капецитабіну мавпами і мишами справляв токсичну дію на шлунково-кишкову лімфоїдну і кровотворну системи, що характерне для фторпіримідинів. Ця токсичність була оборотною. Шкірна токсичність, що характеризується дегенеративними/регресивними змінами, спостерігалася при застосуванні капецитабіну. Капецитабін не проявляв токсичності на печінку і ЦНС, а також серцево-судинну токсичність (наприклад PR- і подовження інтервалу QT). В сунотолгус мавпи після внутрішньовенного введення (100 мг/кг), але не після повторного повторного дозування (1379 мг/м²/добу).

Дворічне дослідження канцерогенності на мишах не виявило доказів канцерогенності капецитабіну.

Під час стандартних досліджень фертильності спостерігалася порушення фертильності у самок мишей, які отримували капецитабін; однак цей ефект був оборотним після періоду без препарату. Крім того, під час 13-тижневого дослідження атрофічні та дегенеративні зміни відбулися в репродуктивних органах самців мишей; однак ці ефекти були оборотними після періоду без препарату (див. розділ 4.6).

У дослідженнях ембріотоксичності та тератогенності на мишах спостерігалася пов'язане з дозою підвищення резорбції плода та тератогенності. У мавп при застосуванні високих доз спостерігалися аборт і загибель ембріона, але доказів тератогенності не було.

Була виявлена мутагенність *in vitro* до бактерій (тест Еймса) або клітин ссавців (китайський хом'як V79/генна мутація, HPRT аналіз). Однак, схожий на інші нуклеозидні аналоги (тобто 5-ФУ), капецитабін був кластогенним для лімфоцитів людини (*in vitro*) і позитивна тенденція сталася у мікроядерних тестах кісткового мозку мишей (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг і 500 мг

Ядро таблетки: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна (PH-101), натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), магнію стеарат

Плівкове покриття: гіпромелоза (6 cps), тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Д. І. Степанович

Вей

Капецитабін Аккорд таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг

Ядро таблетки: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна (PH-101), натрію кроскармелоза, гіпромелоза (Е-5), магнію стеарат

Плівкове покриття: гіпромелоза (6 cps), тальк, титану діоксид (Е 171)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Алюміній/алюмінієві блістери

Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Блістери з ПВХ/ПВДХ/алюмінію. Зберігати при температурі не вище 30°C.

6.5 Природа та вміст контейнера

Алюміній/алюміній або ПВХ/ПВДХ/алюміній блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

ПВХ/ПВДХ/алюміній перфорований однодозовий блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30 x 1, 60 x 1 або 120 x 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Необхідно дотримуватися процедур безпечного поводження з цитотоксичними препаратами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР(А) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(ИХ) ПОСВІДЧЕННЯ(Ь) НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015

Д. І. Положенко

Вез

EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. ДАТА ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ПОНОВЛЕННЯ ДІЇ АВТОРИЗАЦІЇ

Дата першої авторизації: 20 квітня 2012 р.
Дата останнього поновлення: 09 січня 2017 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu/>.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



Dr. J. Tolozhnikov