UA/17503/01/01
UA/17503/01/02
UA/17503/01/03
від 19.06.2019, наказ №1416

253

Листок-вкладиш: Інформація для користувача

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг
капецитабін

Прочитайте уважно весь зміст цього листка-вкладиша до початку прийому цього лікарського засобу, тому що він містить важливу інформацію для вас.
Зберігайте цей листок-вкладиш. Вам може знадобитися перечитати його знову.

- Якщо у вас є будь-які подальші питання, запитайте свого лікаря чи фармацевта.
- Цей лікарський засіб виписаний лише вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо вони мають ті самі ознаки хвороби, що й ви.
- Якщо у вас виникають будь-які побічні ефекти, поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, які не перелічено у цьому листку-вкладиші (див. розділ 4).

Що містить цей листок-вкладиш

1. Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він застосовується
2. Що вам потрібно знати до початку прийому препарату Капецитабін Аккорд
3. Як приймати Капецитабін Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Капецитабін Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1.Що таке Капецитабін Аккорд і для чого він застосовується

Капецитабін Аккорд належить до групи препаратів, які називаються "цитостатичні лікарські засоби", які зупиняють ріст ракових клітин. Капецитабін Аккорд містить капецитабін, який сам по собі не є цитостатичним засобом. Лише після того, як він абсорбується тілом, він змінюється на активний протираковий засіб (більше у тканині пухлини, ніж у нормальній тканині).

Капецитабін Аккорд використовується для лікування раку ободової і прямої кишки, шлунку або молочної залози.
Більше того, Капецитабін Аккорд використовується для попередження нового випадку раку ободової кишки після повного видалення пухлини хірургом.

Капецитабін Аккорд може бути застосований або сам по собі, або у комбінації з іншими лікарськими засобами.

2.Що вам потрібно знати до початку прийому препарату Капецитабін Аккорд

Не приймайте Капецитабін Аккорд

- якщо у вас алергія на капецитабін або будь-який інший інгредієнт цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6). Ви повинні поінформувати свого лікаря, якщо ви знаєте про те, що у вас алергія або гіперчутлива реакція на цей засіб,
- якщо у вас раніше виникали тяжкі реакції на терапію фторпиримідінами (група протиракових засобів, таких як фторурацил),
- якщо ви вагітні або годуєте груддю,
- якщо у вас серйозно знижені рівні лейкоцитів або тромбоцитів у крові (лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія)

- якщо ви маєте тяжкі проблеми з печінкою чи нирками,
- якщо ви знаєте, що у вас неактивний фермент дигідропіримідин-дегідрогеназа (ДПД)
- якщо ви зараз лікуєтесь або лікувалися в останні 4 тижні бривудином, соривудином або речовиною того ж класу в якості частини терапії проти герпесу (вітрянки або оперізуючого лишаю).

Попередження та застереження
Поговоріть з вашим лікарем до початку прийому препарату Капецитабін Аккорд, якщо ви
- знаєте про те, що у вас є частковий дефіцит активності ферменту дигідропіримідин-дегідрогеназа (ДПД)
- маєте захворювання печінки або нирок
- маєте або мали проблеми із серцем (наприклад, неритмічне серцебиття) або болі у грудях, щелепі та спині, які виникають внаслідок фізичного зусилля і через проблеми з кровотоком до серця
- маєте захворювання мозку (наприклад, рак, який поширився на мозок) або ушкодження нервів (нейропатія)
- маєте дисбаланс кальцію (визначається за аналізом крові)
- маєте діабет
- їжа та вода не затримуються у вашому тілі через тяжку діарею та блювання
- у вас пронос
- у вас є або наступає зневоднення
- у вас дисбаланс іонів у крові (електролітний дисбаланс, визначається за аналізом)
- ви маєте проблеми з очами в анамнезі і можете потребувати додаткового нагляду за очима
- у вас тяжка шкірна реакція

Дефіцит ДПД: Дефіцит є рідкісним станом, що виникає при народженні і зазвичай не пов'язаний з проблемами здоров'я, поки ви не приймаєте певні лікарські засоби. Якщо у вас є невиявлений дефіцит ДПД і ви приймаєте Капецитабін Аккорд, ви у групі підвищеного ризику щодо розвитку гострого раннього початку тяжких форм побічних ефектів, перелічених у розділі 4 Можливі побічні ефекти. Зв'яжіться зі своїм лікарем негайно, якщо ви занепокоєні щодо будь-якого з побічних ефектів або ви помічаєте будь-які додаткові побічні ефекти, не перелічені у листку-вкладиші (див. розділ 4 Можливі побічні ефекти.

Діти та підлітки
Капецитабін Аккорд не призначений для використання у дітей та підлітків. Не давайте Капецитабін Аккорд дітям та підліткам.

Інші лікарські засоби та Капецитабін Аккорд
До початку лікування розкажіть своєму лікарю або фармацевту, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби. Це надзвичайно важливо, оскільки прийом більш, ніж одного лікарського засобу в той самий час може посилювати або послаблювати ефекти таких засобів. Вам треба бути особливо обережними, якщо ви приймаєте щось із наступного:
- ліки від подагри (аллопуринол),
- засоби для розрідження крові (кумарин, варфарин),
- певні противірусні засоби (соривудин та бривудин),
- засоби проти судом чи тремору (фенітоїн)
- засіб для лікування раку (інтерферон альфа)
- променева терапія та певні засоби, що використовуються для лікування раку (фолінова кислота, оксаліплатин, бевацизумаб, цисплатин, іринотекан)
- засоби, що використовуються для лікування дефіциту фолієвої кислоти.

Капецитабін Аккорд разом з їжею та напоями
Вам слід приймати Капецитабін Аккорд не пізніше, ніж через 30 хвилин після їжі.

Вагітність, годування груддю та фертильність
Якщо ви вагітні або годуєте груддю, думаєте, що можете бути вагітна або плануєте дитину, порадьтеся зі своїм лікарем або фармацевтом до початку прийому цього лікарського засобу.
Ви не повинні приймати Капецитабін Аккорд, якщо ви вагітна або думаєте, що можете бути вагітна.
Ви не повинні годувати груддю, якщо ви приймаєте Капецитабін Аккорд.

Керування автотранспортом та використання інших механізмів
Капецитабін Аккорд може викликати головокружіння, нудоту або втомлюваність. Тому можливо що Капецитабін Аккорд може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Не керуйте автомобілем, якщо ви відчуваєте головокружіння, нудоту або втомлюваність після прийому цього лікарського засобу.

Капецитабін Аккорд містить лактозу
Цей лікарський засіб містить лактозу. Якщо ваш лікар сказав вам про те, що у вас непереносимість деяких цукрів, зв'яжіться з вашим лікарем до початку прийому цього лікарського засобу.

3. Як приймати Капецитабін Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб у точній відповідності до того як вам приписав ваш лікар або фармацевт. Перепитайте у вашого лікаря або фармацевта, якщо ви не певні.

Капецитабін Аккорд має виписуватися лише лікарем, що має досвід у застосуванні протиракових препаратів.

Ваш лікар призначить вам дозу та схему лікування, яка підходить саме вам. Розрахунок дози препарату Капецитабін Аккорд базується на площі поверхні вашого тіла. Вона розраховується, виходячи з вашого зросту та ваги. Звичайна доза для дорослих становить 1250 мг/м^2 площі поверхні тіла і приймається двічі на добу (зранку і ввечері). Тут надано два приклади: Особа, що важить 64 кг і має зріст 1,64 м має площу поверхні тіла у 1,7 м^2 і має приймати 4 таблетки по 500 мг та 1 таблетку по 150 мг двічі на добу. Особа, чия маса тіла становить 80 кг, а зріст -1,80 м має площу поверхні тіла у 2,00 м^2 і повинна приймати 5 таблеток по 500 мг двічі на добу.

Ваш лікар розкаже вам, яку дозу ви маєте приймати, коли її приймати і як довго.

Ваш лікар може захотіти, аби ви приймали комбінацію таблеток по 150 мг та 500 мг на кожну дозу.

- Приймайте таблетки **зранку та ввечері,** як визначив ваш лікар.
- Приймайте таблетки через **30 хвилин після закінчення прийому їжі** (сніданок та вечеря) **і ковтайте цілу таблетку з достатньою кількістю води.**
- Важливо, аби ви приймали всі ваші лікарські засоби, як призначив ваш лікар.

Капецитабін Аккорд Таблетки зазвичай приймають протягом 14 днів з наступною перервою у 7 днів (коли таблетки не приймають). Цей 21-денний період складає один курс лікування.

У комбінації з іншими лікарськими засобами звичайна доза для дорослих може бути менше 1250 мг/м^2 площі поверхні тіла і вам може знадобитися приймати таблетки протягом іншого періоду часу (наприклад, щодня, без перерв).

Якщо ви прийняли більшу дозу препарату Капецитабін Аккорд, ніж потрібно
Якщо ви прийняли більшу дозу препарату Капецитабін Аккорд, ніж потрібно, зв'яжіться із своїм лікарем якомога швидше до прийому наступної дози.
У вас можуть розвинутися наступні побічні ефекти, якщо ви прийняли набагато більше капецитабіну, ніж мали: відчуття слабкості, діарея, запалення або утворення виразок кишківника або роту, біль або кровотеча з кишківника або шлунку, або пригнічення діяльності кісткового мозку

(зниження рівня певного типу клітин крові). Розкажіть вашому лікарю негайно, якщо ви відчуваєте будь-які з цих симптомів.

Якщо ви забули прийняти Капецитабін Аккорд
Не приймайте пропущену дозу зовсім. Не приймайте подвійну дозу, щоб доотримати пропущену. Натомість продовжуйте виконувати вашу звичайну схему дозування і зверніться до свого лікаря.

Якщо ви припиняєте приймати Капецитабін Аккорд
Немає таких побічних ефектів, які були б викликані припиненням лікування капецитабіном. У випадку, якщо ви використовуєте кумаринові антикоагулянти (що містять, наприклад, фенпрокумон), припинення прийому капецитабіну може вимагати коригування вашим лікарем дози вашого антикоагулянтного препарату.

Якщо у вас виникають подальші питання щодо використання цього лікарського засобу, запитайте свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі інші лікарські засоби, цей лікарський засіб може спричиняти побічні ефекти, хоча вони виникають не у кожної людини.

ПРИПИНІТЬ прийом препарату Капецитабін Аккорд негайно і зв'яжіться із своїм лікарем, якщо у вас наявні такі симптоми:

- ***Діарея***: якщо кількість дефекації у вас зростає до 4 і більше порівняно із звичайною дефекацією щодня або у випадку будь-якої нічної діареї.
- ***Блювання***: якщо у вас виникає блювання більше, ніж один раз протягом 24-годинного періоду.
- ***Нудота***: якщо ви втрачаєте апетит і кількість їжі, яку ви споживаєте щодня є меншою за звичайну.
- ***Стоматит***: якщо у вас виникає біль, почервоніння, набряк або виразка у роті.
- ***Долонно-підошовна шкірна реакція***: якщо у вас виникає біль, набряк, почервоніння або поколювання у руках та/або ногах
- ***Жар***: якщо у вас температура 38°C або вище.
- ***Інфекція***: якщо ви відчуваєте ознаки інфекції, спричиненої бактеріями або вірусом або іншими мікроорганізмами.
- ***Біль у грудях***: якщо ви відчуваєте біль, локалізовану у центрі грудної клітки, особливо, якщо це відбувається під час фізичних вправ.
- ***Синдром Стівенса-Джонсона***: якщо ви відчуваєте болісний червоний або пурпуровий висип, що розповсюджується, та пухирі і/або інші враження, що починають з'являтися на слизовій оболонці (наприклад, роту та губ), зокрема, якщо ви раніше мали чутливість до світла, інфекції дихальної системи (наприклад, бронхіт) та/або жар.
- ***Дефіцит ДПД***: якщо у вас є відомий дефіцит ДПД, ви у групі підвищеного ризику гострого раннього початку токсичності та тяжких, загрозливих для життя або летальних побічних реакцій, викликаних препаратом Капецитабін Аккорд (наприклад, стоматит, запалення слизової оболонки, діарея, нейтропенія та нейротоксичність).

Якщо виявлені рано, ці побічні ефекти зазвичай поліпшуються протягом 2 - 3 днів після припинення лікування. Якщо такі побічні ефекти продовжуються, зв'яжіться зі своїм лікарем негайно. Ваш лікар може проінструктувати вас щодо відновлення лікування у меншій дозі.

Долонно-підошовна шкірна реакція може призводити до втрати відбитків пальців, що може зашкодити вашій ідентифікації через сканування відбитків пальців.

На додаток до вищеозначеного, якщо капецитабін застосовується у монотерапії, наступні побічні ефекти є дуже поширеними і можуть вразити більш, як 1 особу із 10:

- біль у животі
- висип, сухість або свербіж шкіри

- втомлюваність
- втрата апетиту (анорексія)

Такі побічні ефекти можуть стати тяжкими; тому важливо, аби ви **завжди контактували зі своїм лікарем негайно,** якщо ви починаєте відчувати побічний ефект. Ваш лікар може вас проінструктувати щодо зниження дози та/або тимчасового припинення лікування препаратом Капецитабін Аккорд. Це допоможе знизити ймовірність того, що побічний ефект продовжуватиметься або стане тяжкішим.

Іншими побічними ефектами є наступні:
Часті побічні ефекти (можуть вражати до 1 особи із 10):

- зниження кількості білих кров'яних тілець або червоних кров'яних тілець (визначається за аналізом)
- зневоднення, втрата маси тіла
- безсоння, депресія
- головний біль, сонливість, головокружіння, аномальні відчуття на шкірі (відчуття оніміння або поколювання), зміна смаку
- подразнення ока, підвищена сльозотеча, почервоніння очей (кон'юнктивіт)
- запалення вен (тромбофлебіт)
- задишка, носова кровотеча, кашель, нежить
- застуда або інша герпесна інфекція
- інфекції легень або дихальних шляхів (наприклад, пневмонія або бронхіт)
- кровотеча з кишківника, закреп, біль у верхній частині живота, порушення травлення, газоутворення, сухість у роті
- шкірний висип, втрата волосся (алопеція), почервоніння шкіри, сухість шкіри, свербіж, зміна кольору шкіри,
  втрата шкіри, запалення шкіри, порушення структури нігтів
- біль у суглобах або кінцівках, грудях чи спині
- жар, набряк кінцівок, відчуття нездужання
- проблеми з функцією печінки (визначається за аналізом крові) та підвищення рівня білірубіну у крові (виводиться печінкою)

Нечасті побічні ефекти (можуть вражати до 1 особи зі 100):

- інфекція крові, інфекція сечовивідних шляхів, інфекція шкіри, інфекції у носі та горлі, грибкові інфекції (включаючи у роті), грип, гастроентерит, абсцес зуба,
- ущільнення під шкірою (ліпома)
- зниження рівнів кров'яних тілець, включаючи тромбоцити, розрідження крові (визначається за аналізом)
- алергія
- діабет, зниження рівня калію у крові, неповноцінне харчування, підвищення рівнів тригліцеридів
- сплутаність свідомості, панічні атаки, депресивний стан, зниження лібідо
- складнощі з мовленням, погіршення пам'яті, страта координації рухів, порушення рівноваги, непритомність, ушкодження нервів (нейропатія) та проблеми з відчуттями
- затуманеність зору або двоїння в очах
- вертиго, біль у вусі
- нерегулярне серцебиття та відчуття посиленого серцебиття (аритмії), біль у грудях та серцевий напад (інфаркт)
- згустки крові у глибоких венах, високий або низький кров'яний тиск, приливи, відчуття холоду у кінцівках, пурпурові плями на шкірі
- згустки крові у венах легень (легенева емболія), колапс легені, кашель з кров'ю,
  астма, задишка після фізичних вправ
- кишкова непрохідність, накопичення рідини у черевній порожнині, запалення малого або великого кишківника, шлунку або стравоходу, біль у нижній частині живота, дискомфорт у животі, печія (зворотній викид їжі із шлунку), кров у калі
- жовтяниця (пожовтіння шкіри та очей)
- утворення виразок та пухирів на шкірі, реакція шкіри на сонячне світло, почервоніння долонь, набряк або біль обличчя

- набряк або скованість суглобів, біль у кістках, слабкість або ригідність м'язів
- накопичення рідини у нирках, підвищена частота сечовипускання вночі, нетримання, кров у сечі, підвищення рівня креатиніну крові (ознака дисфункції нирок)
- незвичайна кровотеча з вагіни
  набряк, озноб та тремтіння

Деякі з цих побічних ефектів є біль поширеними, коли капецитабін використовується з іншими лікарськими засобами для лікування раку. Інші побічні ефекти, що спостерігалися у практиці, є наступними:

Часті побічні ефекти (можуть вражати до 1 особи із 10):
- зниження рівнів натрію, магнію або кальцію у крові, підвищення рівня цукру у крові
- нервовий біль
- дзвін або дзижчання у вухах (тинитус), втрата слуху
- запалення вен
- гикавка, зміна голосу
- біль або зміна/аномальні відчуття у роті, біль у щелепі
- підвищене потовиділення, нічний піт
- спазм м'язів
- складнощі з сечовипусканням, кров або білок у сечі
- синець або реакція у місці ін'єкції (викликана лікарськими засобами, що вводяться у вигляді ін'єкції у той самий час)

Рідкісні побічні ефекти (можуть вражати до 1 особи із 1,000):
- звуження або блокада слізної протоки (стеноз слізної протоки)
- печінкова недостатність
- запалення, що призводить до дисфункції чи обструкції виділення жовчі (холестатичний гепатит)
- специфічні зміни на електрокардіограмі (подовження інтервалу QT)
- певні типи аритмій (включаючи шлуночкову фібріляцію, піруетну тахікарію та брадикардію)
- запалення ока, що викликає очний біль і можливі проблеми із зором
- запалення шкіри, що спричиняє червоні плями, що лущаться, внаслідок захворювання імунної системи

Дуже рідкісні побічні ефекти (можуть вражати до 1 особи з 10,000):
- тяжкі шкірні реакції, такі як шкірний висип, утворення виразок та пухирів, що можуть включати виразки у роті, носі, на геніталіях, долонях, ногах та очах (червоні та набряклі очі).

Повідомлення про побічні ефекти
Якщо у вас виникають будь-які побічні ефекти, поговоріть зі своїм лікарем, фармацевтом чи медсестрою. Вони включають будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані у цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні ефекти (див контактні дані нижче). Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти в наданні більшої інформації щодо безпеки цього лікарського засобу.

Велика Британія/United Kingdom
Йеллоу Кард Схеме/Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Ірландія/Ireland
HPRA фармаковіджеленс/HPRA Pharmacovigilance
Еарлсфорт Террасе/Earlsfort Terrace

IRL- Dublin 2
Tel:+353 1 6764971
Fax: +353 1 6762517
Website: www.hpra.ie
e-mail:medsafety@hpra.ie

Мальта/Malta
АДР Репортінг/ADR Reporting
Website:
http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal

5. Як зберігати Капецитабін Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у місці, недоступному для дітей.

Не використовуйте цей лікарський засіб після дати закінчення терміну придатності, яка вказана на картонній коробці та блістері після EXP.

Для алюмінієво-алюмінієвих блістерів
Цей лікарський засіб не потребує жодних особливих умов зберігання.

Для ПВХ/ПВДХ-алюмінієвих блістерів (перфорована одиниця дози)
Зберігати при температурі не вище 30°C.

Не викидайте будь-які лікарські засоби у стічні води або у побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як викидати лікарські засоби, які ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Капецитабін Аккорд

- діюча речовина - капецитабін.
  Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну
  Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну
  Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну
- Інші інгредієнти є наступними:
  - Таблетка: лактоза безводна, кроскармелоза натрію, гіпромелоза, мікрокристалічна целюлоза, магнію стеарат
  - Оболонка таблетки (для 150 мг): Гіпромелоза, титану діоксид (Е171), оксид заліза жовтий, оксид заліза червоний (Е172), тальк
  - Оболонка таблетки (для 300 мг): Гіпромелоза, титану діоксид (Е171), тальк
  - Оболонка таблетки (для 500 мг): Гіпромелоза, титану діоксид (Е171), оксид заліза жовтий, оксид заліза червоний (Е172), тальк

Як виглядає Капецитабін Аккорд і вміст упаковки

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг - таблетки світло-рожевого кольору, довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, довжиною 11,4 мм та шириною 5,3 мм, з гравіюванням '150' з одного боку та рівні з іншого боку.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг – таблетки білого кольору, довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, довжиною 14,6 мм та шириною 6,7 мм, з гравіюванням '300' з одного боку та рівні з іншого боку.

260

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг - таблетки світло-рожевого кольору, довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, довжиною 15,9 мм та шириною 8,4 мм, з гравіюванням '500' з одного боку та рівні з іншого боку.

Капецитабін Аккорд доступний в блістерних упаковках, що містять 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, або перфорованих блістерних упаковках на одиницю дози, що містять 30 x 1, 60 x 1 або 120 x 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

Власник Реєстраційного посвідчення
Аккорд Хелскеа Лімітед/Accord Healthcare Limited,
Сейдж Хаус, 319 Піннер Роуд, Норз Херроу, Мідлесекс, HA1 4HF, Велика Британія/
Sage house, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex HA1 4HF, United Kingdom

Виробник
Аккорд Хелскеа Лімітед/Accord Healthcare Limited,
Сейдж Хаус, 319 Піннер Роуд, Херроу, HA1 4HF, Велика Британія/
Sage house, 319 Pinner Road, Harrow, HA1 4HF, United Kingdom

Цей листок-вкладиш було востаннє переглянуто

Детальну інформацію щодо цього лікарського засобу можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: http://www.ema.europa.eu

Переклад вірний перекладач Самойленко А. А.

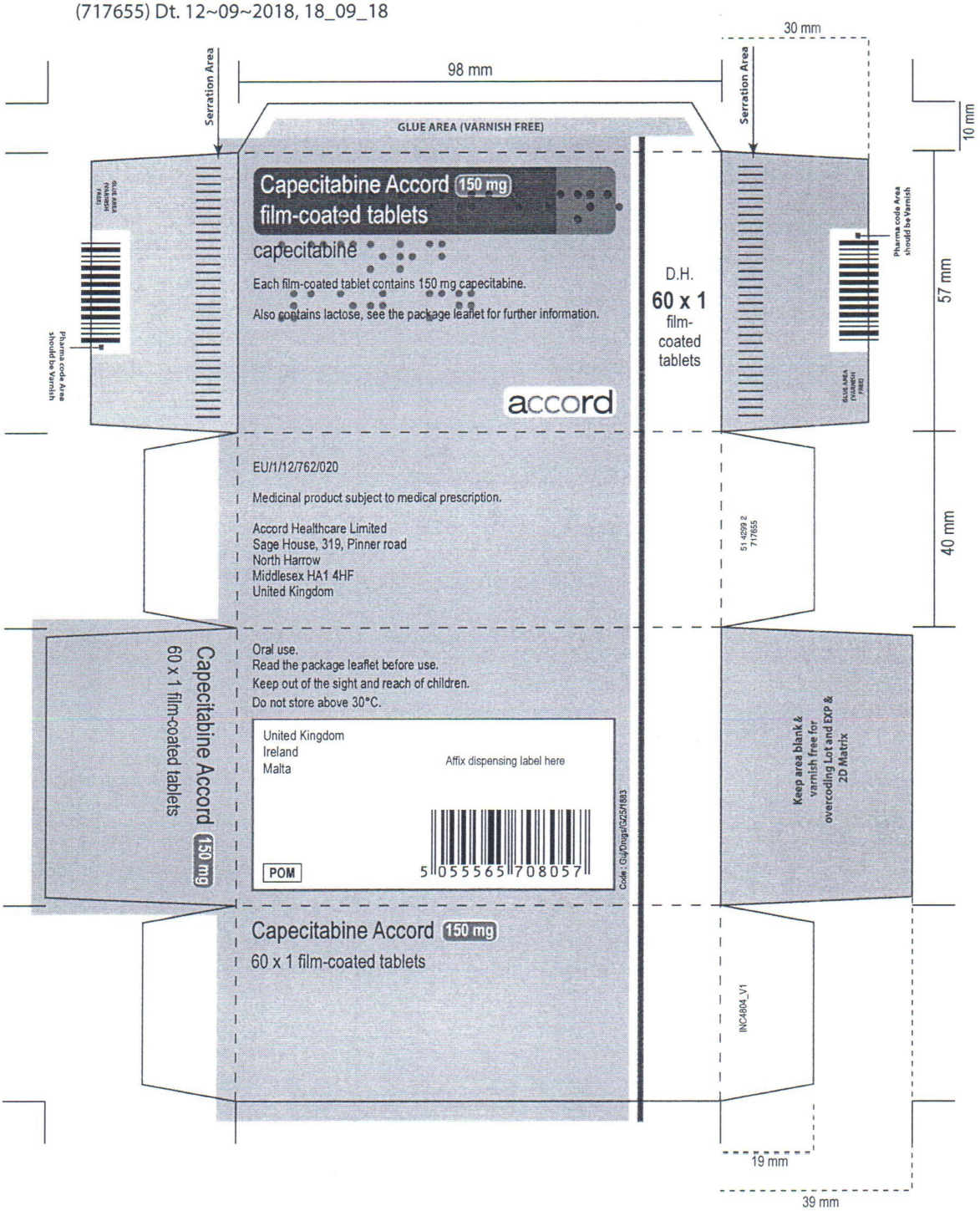
UA/17503/01/01
UA/17503/01/02
UA/17503/01/03
Наказ №146
від 19.06.19

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 150 mg (Cross Perforation BF Carton)	Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT	Pantone 198 C
	Language	English	Pantone Black
	Size	98 x 40 x 57 mm (6x10 Tab) Carton	Pantone 299 C
	Min. Font Size	8	
	Version No.	2 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)	Keyline
	Date	10_04_17 (Capecita 150 mg(ACC-UK-IE-MT)6x10T-SEZ-CPBOX)	Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal Chaudhary — Digitally signed by Binal Chaudhary Date: 2018.09.25 10:35:35 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.27 12:42:25 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.29 11:44:27 +05'30'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(717655) Dt. 12~09~2018, 18_09_18



Capecitabine
Accord
#150 mg

Голоскевич І.

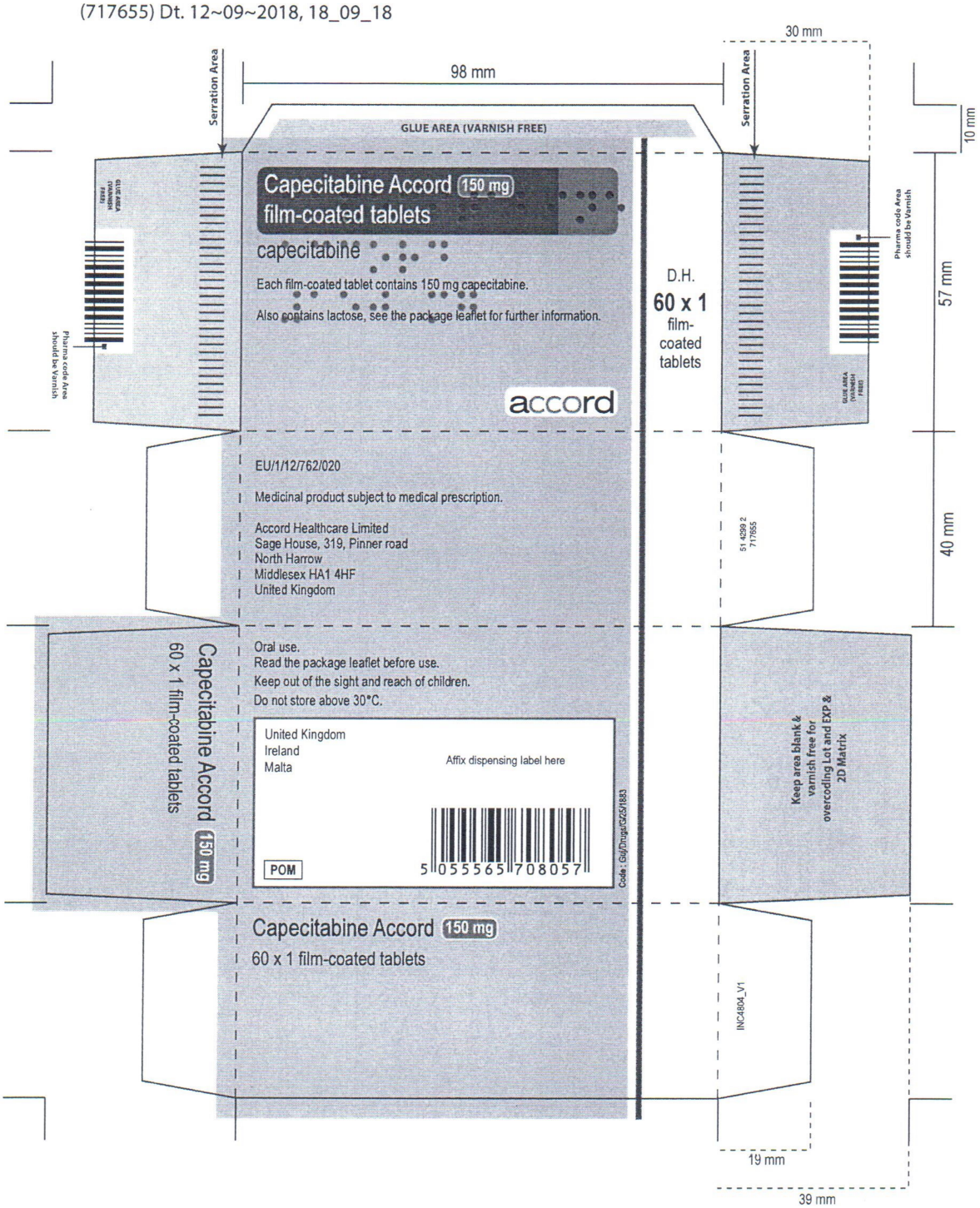
232

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 150 mg (Cross Perforation BF Carton)		Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT		Pantone 198 C
	Language	English		Pantone Black
	Size	98 x 40 x 57 mm (6x10 Tab) Carton		Pantone 299 C
	Min. Font Size	8		
	Version No.	2 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)		Keyline
	Date	10_04_17 (Capecita 150 mg(ACC-UK-IE-MT)6x10T-SEZ-CPBOX)		Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal Chaudhary — Digitally signed by Binal Chaudhary Date: 2018.09.25 10:35:35 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.27 12:42:25 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.29 11:44:27 +05'30'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(717655) Dt. 12~09~2018, 18_09_18



Capecitabine
Accord
#150 mg

233

(716771) Date: 16/06/18,29/06/18

34.8 mm

286 mm

UNWINDING DIRECTION

Artwork No.	-
Customer	Accord
Description	Capecitabine 150 mg
Market	UK-IE-MT
Language	English
Size	90 x 52.2 mm (286 mm) (10 Tab) BF
Min. Font Size	8
Version No.	2 (PVC-PVDC-ALU-PACK) (SEZ)
Date	26_06_17 (Capecita 150 mg(ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-BF)

Colours Used: Pantone Black; Keyline

advertising & communication services ltd.

Prepared By Regulatory Affairs
Binal Chaudhary
Digitally signed by Binal Chaudhary
Date: 2018.07.02 17:36:14 +05'30'

Checked By Regulatory Affairs
Bhavesh Kakadiya
Digitally signed by Bhavesh Kakadiya
DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB
Date: 2018.07.03 13:49:47 +05'30'

Approved By Quality Assurance
Nilesh Patel
Digitally signed by Nilesh Patel
DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB
Date: 2018.07.04 10:53:54 +05'30'

234

156.6 mm

286 mm

UNWINDING DIRECTION

(716141) Date: 11.05.18

Artwork No.	-
Customer	Accord
Description	Capecitabine 150 mg
Market	UK-IE-MT
Language	English
Size	90 x 52.2 mm (286 mm) 10 Tab Cross-perforated BF
Min. Font Size	5 (5 pt for Lot-EXP)
Version No.	4 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)
Date	02_07_14 (Capecia 150 mg/ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-CP-BF-NEW

Colours Used

Pantone Black

Keyline

Prepared By Regulatory Affairs

Binal

Digitally signed by Binal
Date: 2018.05.21 18:25:24 +05'30'

Checked By Regulatory Affairs

Bhavesh Kakadiya

Digitally signed by Bhavesh Kakadiya
DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh.kakadiya@accord-healthcare.com, c=GB
Date: 2018.05.23 16:19:19 +05'30'

Approved By Quality Assurance

Suresh Kadaru

Digitally signed by Suresh Kadaru
Date: 2018.05.23 11:51:11 +01'00'

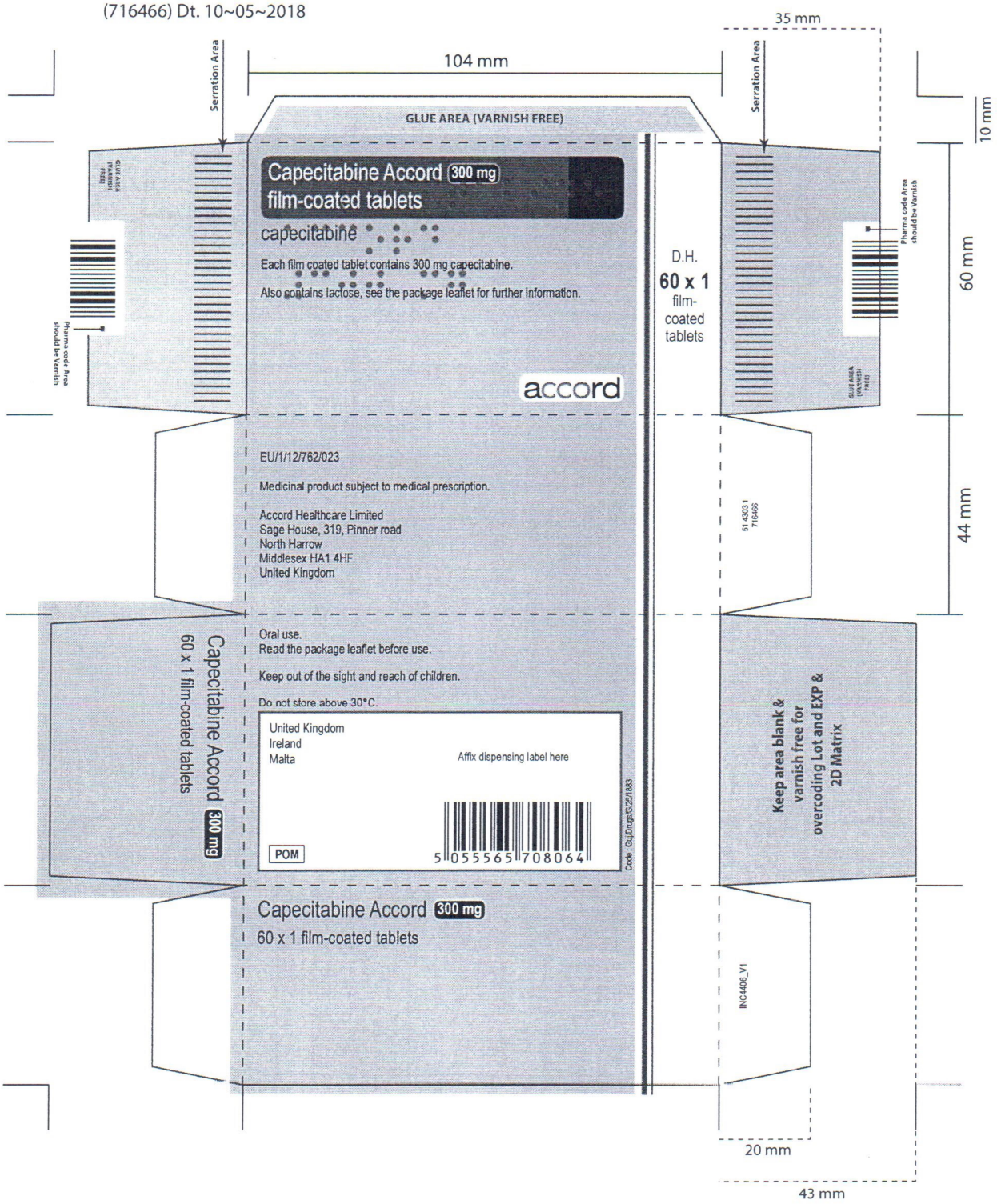
235

ONE advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 300 mg (Cross Perforation BF Carton)	Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT	Pantone 259 C
	Language	English	Pantone Black
	Size	104 x 44 x 60 mm (6x10 Tab) Carton	Pantone 299 C
	Min. Font Size	8	
	Version No.	2 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)	Keyline
	Date	11_04_17 (Capecita 300 mg(ACC-UK-IE-MT)6x10T-SEZ-CPBOX)	Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal — Digitally signed by Binal Date: 2018.05.24 17:51:37 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.05.25 13:02:58 +05'30'	Suresh Kadaru — Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2018.05.25 08:39:20 +01'00'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(716466) Dt. 10~05~2018



Capecitabine
Accord
#300 mg

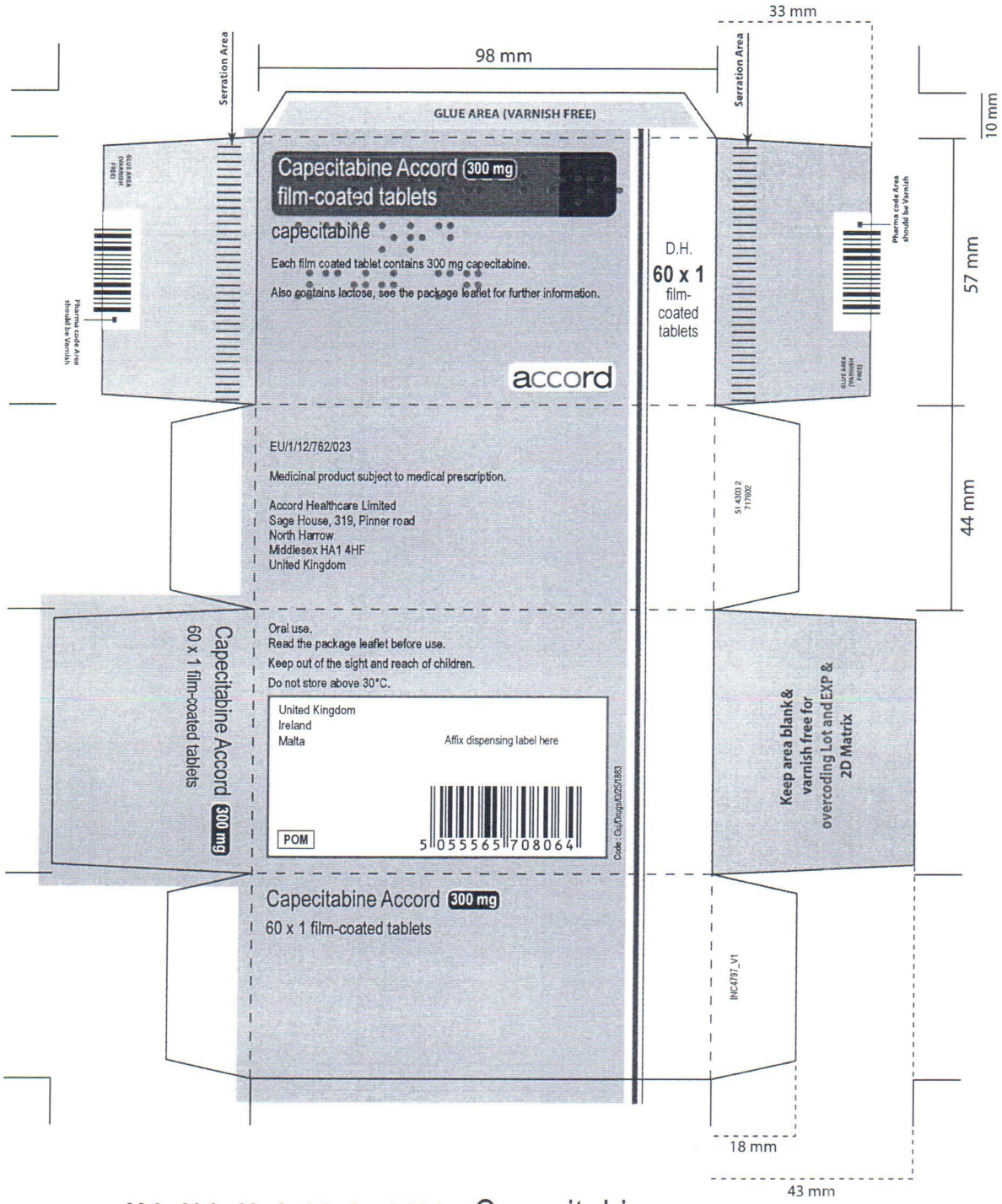
236

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 300 mg (Cross Perforation BF Carton)		Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT		Pantone 259 C
	Language	English		Pantone Black
	Size	98 x 44 x 57 mm (6x10 Tab) Carton		Pantone 299 C
	Min. Font Size	8		
	Version No.	2 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)		Keyline
	Date	11_04_17 (Capecita 300 mg(ACC-UK-IE-MT)6x10T-SEZ-CPBOX)		Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal Chaudhary — Digitally signed by Binal Chaudhary Date: 2018.09.25 10:33:44 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.27 12:44:07 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.09.29 11:45:19 +05'30'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(717602) Dt. 11~09~2018, 19~09~2018



Capecitabine
Accord
#300 mg

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	
	Description	Capecitabine-300 mg (Cross Perforated BF)	
	Market	UK-IE-MT	
	Language	English	Pantone Black
	Size	90 x 52.2 mm (286 mm)10 Tab Cross-perforated BF	
	Min. Font Size	5 & 5 pt for Lot-EXP	
	Version No.	4 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)	Keyline
	Date	02_07_14 (Capecita 300 mg(ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-CP-BF-NEW)	

Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs		Approved By Quality Assurance	
Binal Chaudhary	Digitally signed by Binal Chaudhary Date: 2018.06.26 16:39:41 +05'30'	Bhavesh Kakadiya	Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.06.30 18:13:52 +05'30'	Nilesh Patel	Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd, UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.10.29 15:01:37 +05'30'

286 mm

156.6 mm

UNWINDING DIRECTION

(716255) Date: 22.06.18

237

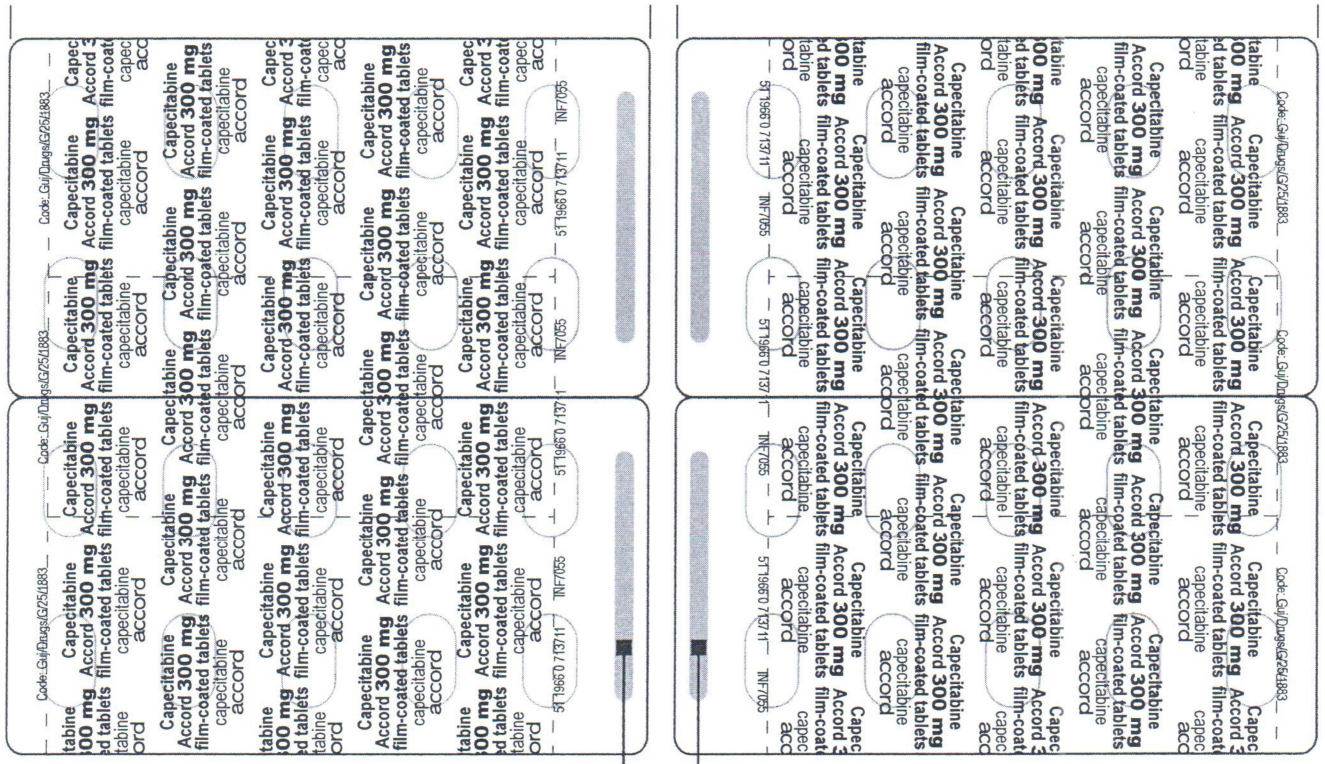
238

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		
	Description	Capecitabine 300 mg		
	Market	UK-IE-MT		
	Language	English	■	Pantone Black
	Size	96 x 54 mm (202 mm) (10 Tab) BF		
	Min. Font Size	8		
	Version No.	2 (PVC-PVDC-ALU-PACK) (SEZ)	■	Keyline
	Date	26_06_17 (Capecita 300 mg(ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-BF)		

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Naimish Digitally signed by Naimish DN: cn=Naimish, o=Intas, ou=Astron, email=eu_artwork3@intaspharma.com, c=IN Date: 2017.07.24 09:46:09 +05'30'	Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2017.07.26 11:32:07 +05'30'	Suresh Kadaru Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2017.07.26 08:36:51 +01'00'

202 mm

36 mm



The batch number (lot) and expiry date (EXP) will be either printed or embossed at the time of manufacture.

(713711) Date: 06-07-17, 20:07:17

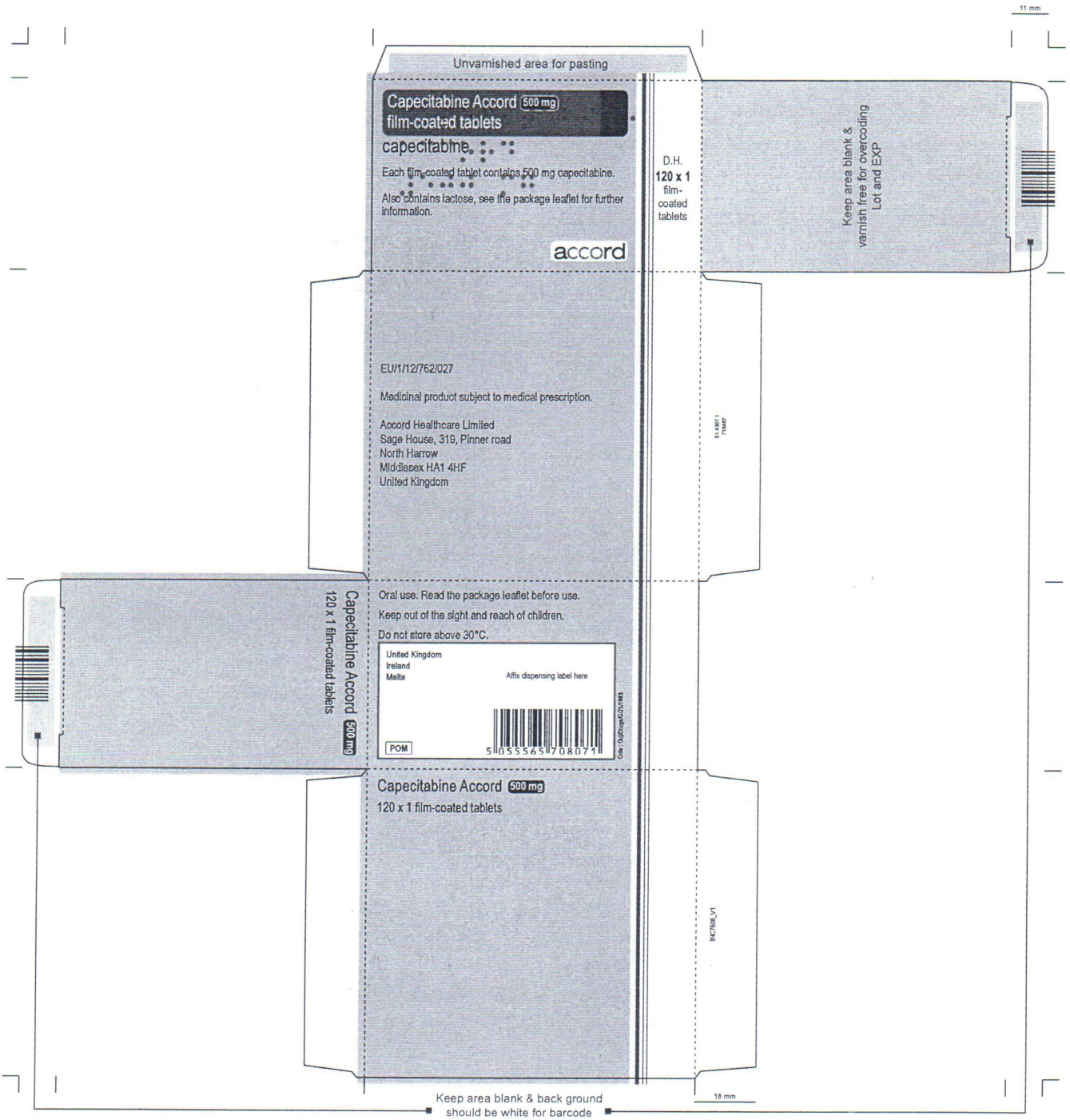
239

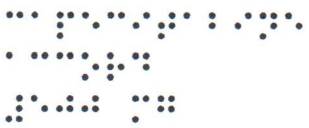
	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 500 mg (Cross Perforation BF Carton)		Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT		Pantone 2735 C
	Language	English		Pantone Black
	Size	98 x 92 x 57 mm (12x10 Tab) Carton		Pantone 299 C
	Min. Font Size	8		
	Version No.	3 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)		Keyline
	Date	11_04_17 (Capecita 500 mg(ACC-UK-IE-MT)12x10T-SEZ-CPBOX		Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal — Digitally signed by Binal Date: 2018.05.24 17:50:07 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.05.23 13:03:52 +05'30'	Suresh Kadaru — Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2018.05.25 08:39:40 +01'00'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(716467) Dt. 10~05~2018





Capecitabine
Accord
#500 mg

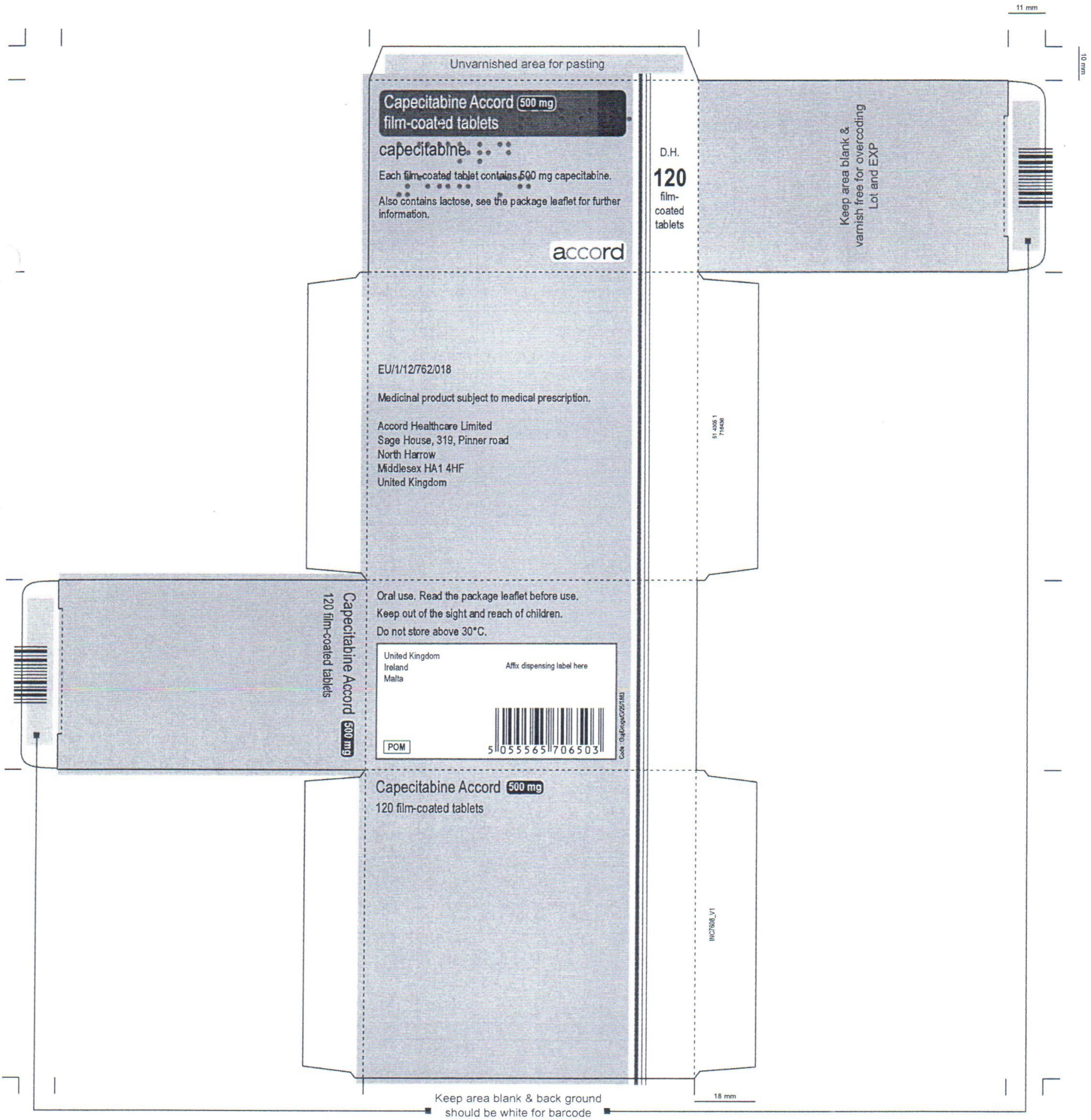
240

Artwork No.	-		Colours Used
Customer	Accord		Pantone 7492 C
Description	Capecitabine 500 mg		Pantone 492 C
Market	UK-IE-MT		Pantone 2735 C
Language	English		Pantone Black
Size	98 x 92 x 57 mm (12x10 Tab) Carton		Pantone 299 C
Min. Font Size	8		
Version No.	3 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)		Keyline
Date	10_04_17 (Capecita 500 mg(ACC-UK-IE-MT)12x10T-SEZ-BOX)		Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal — Digitally signed by Binal Date: 2018.05.24 17:53:49 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.05.25 13:03:31 +05'30'	Suresh Kadaru — Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2018.05.25 08:39:30 +01'00'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(716436) Dt. 10~05~2018



Capecitabine
Accord
#500 mg

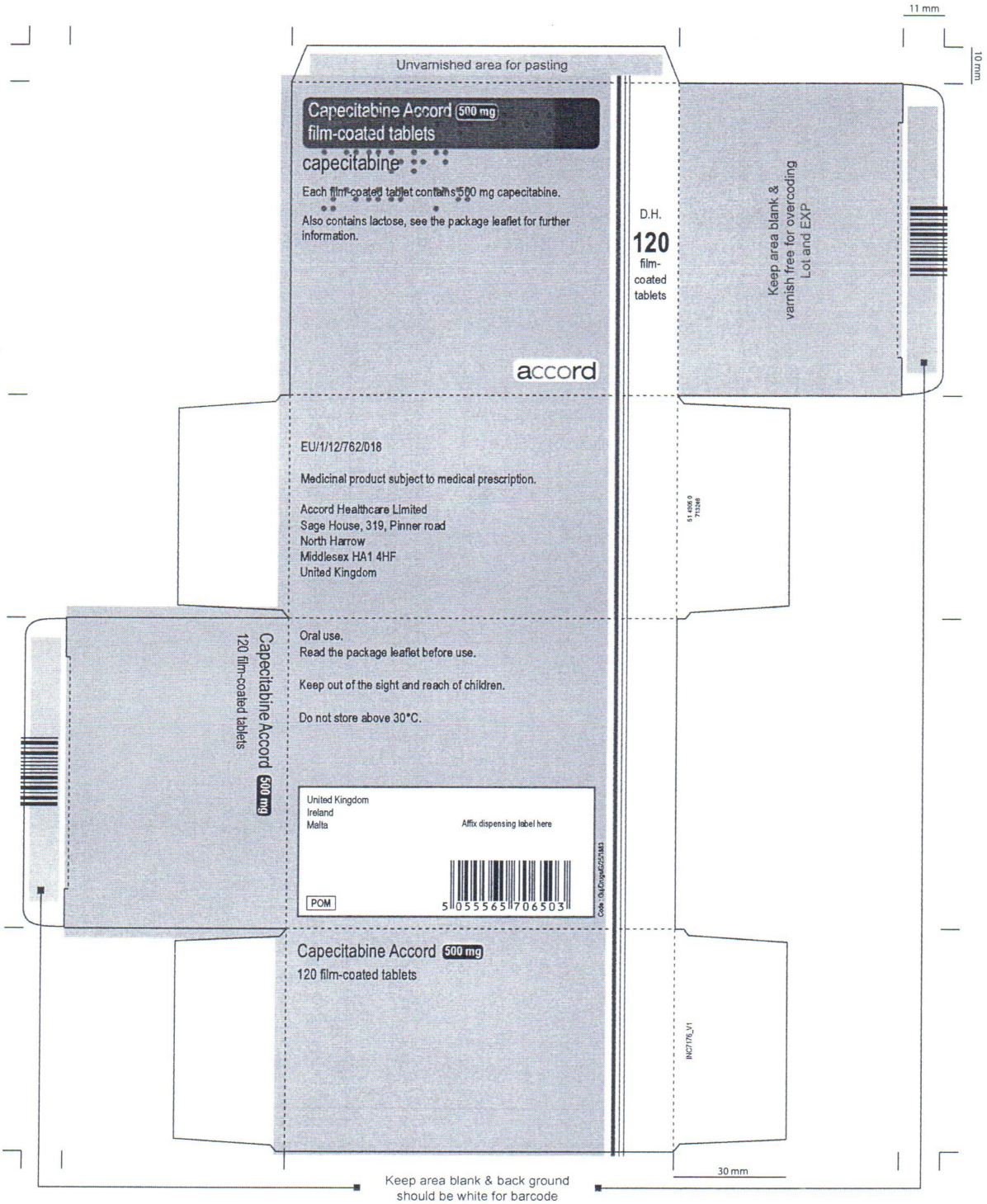
241

	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord		Pantone 7492 C
	Description	Capecitabine 500 mg		Pantone 492 C
	Market	UK-IE-MT		Pantone 2735 C
	Language	English		Pantone Black
	Size	104 x 60 x 84 mm (12x10 Tab) Carton		Pantone 299 C
	Min. Font Size	8		
	Version No.	3 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)		Keyline
	Date	10_04_17 (Capecita 500 mg(ACC-UK-IE-MT)12x10T-SEZ-BOX)		Braille

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Naimish Digitally signed by Naimish DN: cn=Naimish, o=Intas, ou=Astron, email=ra_artwork3@intaspharma.com, c=IN Date: 2017.06.19 11:16:40 +05'30'	Kunal More Digitally signed by Kunal More DN: cn=Kunal More, o=Accord Healthcare Limited, ou=Harrow, email=kmore@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2017.06.21 10:27:14 +01'00'	Suresh Kadaru Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2017.06.21 11:43:34 +01'00'

PIL Size: 170 x 550 mm
(Approved By: Packaging Development)

(713246) Dt. 28:04:17



Capecitabine
Accord
#500 mg

advertising & communication services ltd.	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	
	Description	Capecitabine-500 mg (Cross Perforated BF)	
	Market	UK-IE-MT	
	Language	English	Pantone Black
	Size	90 x 52.2 mm (286 mm)10 Tab Cross-perforated BF	
	Min. Font Size	5 & 5 pt for Lot-EXP	
	Version No.	4 (SEZ) (PVC-PVDC-ALU-PACK)	Keyline
	Date	02_07_14 (Capecita 500 mg(ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-CP-BF-NEW)	

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Binal Chaudhary — Digitally signed by Binal Chaudhary Date: 2018.06.26 16:37:18 +05'30'	Bhavesh Kakadiya — Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.06.30 18:14:51 +05'30'	Nilesh Patel — Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2018.10.29 15:57:10 +05'30'

286 mm

156.6 mm

UNWINDING DIRECTION

(716262) Date: 22.06.18

248

243

Artwork No.	-	
Customer	Accord	
Description	Capecitabine 500 mg	
Market	UK-IE-MT	
Language	English	Pantone Black
Size	90 x 52.2 mm (286 mm) (10 Tab) BF	
Min. Font Size	8	
Version No.	2 (PVC-PVDC-ALU-PACK) (SEZ)	Keyline
Date	26_06_17 (Capecita 500 mg(ACC-UK-IE-MT)10T-SEZ-BF)	

Colours Used

advertising & communication services ltd.

Prepared By Regulatory Affairs
Binal Chaudhary
Digitally signed by Binal Chaudhary
Date: 2018.07.26 14:37:11 +05'30'

Checked By Regulatory Affairs
Bhavesh Kakadiya
Digitally signed by Bhavesh Kakadiya
DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Regulatory Affairs, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB
Date: 2018.07.27 17:35:50 +05'30'

Approved By Quality Assurance
Nilesh Patel
Digitally signed by Nilesh Patel
DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd. UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB
Date: 2018.08.03 12:52:44 +05'30'

286 mm

UNWINDING DIRECTION

34.8 mm

(716772) Date:16/06/18, 19/07/18

244

	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord	■	Pantone Black
	Description	Capecitabine		
	Market	UK-IE-MT		
	Language	English		
	Size	170 x 550 mm (PIL)		
	Min. Font Size	9		
	Version No.	11 (Page 1 of 2) (IB0023+R0021)		
	Date	17_06_16 (Capecitabine (ACC-UK-IE-MT)IB0023+R0021-PIL)		

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Janagi Reddiar	Bhavesh Kakadiya	Suresh Kadaru

accord

Package leaflet: Information for the user

Capecitabine Accord 150 mg film-coated tablets
Capecitabine Accord 300 mg film-coated tablets
Capecitabine Accord 500 mg film-coated tablets

capecitabine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. (see section 4).

What is in this leaflet

1. What Capecitabine Accord is and what it is used for
2. What you need to know before you take Capecitabine Accord
3. How to take Capecitabine Accord
4. Possible side effects
5. How to store Capecitabine Accord
6. Contents of the pack and other information

1. What Capecitabine Accord is and what it is used for

Capecitabine Accord belongs to the group of medicines called "cytostatic medicines", which stop the growth of cancer cells. Capecitabine Accord contains capecitabine, which itself is not a cytostatic medicine. Only after being absorbed by the body is it changed into an active anti-cancer medicine (more in tumour tissue than in normal tissue).

Capecitabine Accord is used in the treatment of colon, rectal, gastric, or breast cancers. Furthermore, Capecitabine Accord is used to prevent new occurrence of colon cancer after complete removal of the tumour by surgery.

Capecitabine Accord may be used either alone or in combination with other medicines.

2. What you need to know before you take Capecitabine Accord

Do not take Capecitabine Accord
- if you are allergic to capecitabine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). You must inform your doctor if you know that you have an allergy or over reaction to this medicine,
- if you previously have had severe reactions to fluoropyrimidine therapy (a group of anticancer medicines such as fluorouracil),
- if you are pregnant or breast-feeding,
- if you have severely low levels of white cells or platelets in the blood (leucopenia, neutropenia or thrombocytopenia)
- if you have severe liver or kidney problems,
- if you know that you do not have any activity of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- if you are being treated now or have been treated in the last 4 weeks with brivudine, sorivudine or similar classes of substance as part of herpes zoster (chickenpox or shingles) therapy

Warnings and precautions
Talk to your doctor before taking Capecitabine Accord, if you
- know that you have a partial deficiency in the activity of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)
- have liver or kidney diseases
- have or had heart problems (for example an irregular heart beat) or pains to the chest, jaw and back, brought on by physical effort and due to problems with the blood flow to the heart
- have brain diseases (for example cancer that has spread to the brain) or nerve damage (neuropathy)
- have calcium imbalances (seen in blood tests)
- have diabetes
- cannot keep your food or water in your body because of severe nausea and vomiting
- have diarrhoea
- are or become dehydrated
- have imbalances of ions in your blood (electrolyte imbalances, seen in test)
- have a history of eye problems as you may need extra monitoring of your eyes
- have severe skin reaction

DPD deficiency: DPD deficiency is a rare condition present at birth that is not usually associated with health problems unless you receive certain medicines. If you have an unrecognised DPD deficiency and take Capecitabine Accord, you are at an increased risk of acute early-onset of severe forms of the side effects listed under section 4 Possible side effects. Contact your doctor immediately if you are concerned about any of the side effects or if you notice any additional side effects not listed in the leaflet (see section 4 Possible side effects.

Children and adolescents
Capecitabine Accord is not indicated in children and adolescent. Do not give Capecitabine Accord to children and adolescent.

Other medicines and Capecitabine Accord
Before starting treatment, tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is extremely important, as taking more than one medicine at the same time can strengthen or weaken the effect of the medicines. You need to be particularly careful if you are taking any of the following:
- gout medicines (allopurinol),
- blood-thinning medicines (coumarin, warfarin),
- certain anti-viral medicines (sorivudine and brivudine),
- medicines for seizures or tremors (phenytoin)
- a medicine to treat cancer (interferon alpha)
- radiotherapy and certain medicines used to treat cancer (folinic acid, oxaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotecan)
- Medicines used to treat folic acid deficiency.

Capecitabine Accord with food and drink
You should take Capecitabine Accord no later than 30 minutes after meals.

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
You must not take Capecitabine Accord if you are pregnant or think you might be.
You must not breast-feed if you are taking Capecitabine Accord.

Driving and using machines
Capecitabine Accord may make you feel dizzy, nauseous or tired. It is therefore possible that Capecitabine Accord could affect your ability to drive a car or operate machines. Do not drive if you feel dizzy, nauseous or tired after taking this medicine.

Capecitabine Accord contains lactose
This medicine contains lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Capecitabine Accord

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Capecitabine Accord should only be prescribed by a doctor experienced in the use of anticancer medicines.

Your doctor will prescribe a dose and treatment regimen that is right for you. The dose of Capecitabine Accord is based on your body surface area. This is calculated from your height and weight. The usual dose for adults is 1250 mg/m2 of body surface area taken two times daily (morning and evening). Two examples are provided here: A person whose body weight is 64 kg and height is 1.64 m has a body surface area of 1.7 m^2 and should take 4 tablets of 500 mg and 1 tablet of 150 mg two times daily. A person whose body weight is 80 kg and height is 1.80 m has a body surface area of 2.00 m^2 and should take 5 tablets of 500 mg two times daily.

Your doctor will tell you what dose you need to take, when to take it and for how long you need to take it.

Your doctor may want you to take a combination of 150 mg and 500 mg tablets for each dose.
- Take the tablets morning and evening as prescribed by your doctor.
- Take the tablets within 30 minutes after the end of a meal (breakfast and dinner) and swallow them whole with water.
- It is important that you take all your medicine as prescribed by your doctor.

Capecitabine Accord tablets are usually taken for 14 days followed by a 7 day rest period (when no tablets are taken). This 21 day period is one treatment cycle.

In combination with other medicines the usual dose for adults may be less than 1250 mg/m^2 of body surface area, and you may need to take the tablets over a different time period (e.g. every day, with no rest period).

If you take more Capecitabine Accord than you should
If you take more Capecitabine Accord than you should, contact your doctor as soon as possible before taking the next dose.
You might get the following side effects if you take a lot more capecitabine than you should, feeling or being sick, diarrhoea, inflammation or ulceration of the gut or mouth, pain or bleeding from the intestine or stomach, or bone marrow depression (reduction in certain kinds of blood cells). Tell your doctor immediately if you experience any of these symptoms.

If you forget to take Capecitabine Accord
Do not take the missed dose at all. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.Instead, continue your regular dosing schedule and check with your doctor.

If you stop taking Capecitabine Accord
There are no side-effects caused by stopping treatment with capecitabine. In case you are using coumarin anticoagulants (containing e.g. phenprocoumon), stopping capecitabine might require that your doctor adjusts your anticoagulant dose.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

STOP taking Capecitabine Accord immediately and contact your doctor if any of these symptoms occur:
- *Diarrhoea*: if you have an increase of 4 or more bowel movements compared to your normal bowel movements each day or any diarrhoea at night.
- *Vomiting*: if you vomit more than once in a 24-hour time period.
- *Nausea*: if you lose your appetite, and the amount of food you eat each day is much less than usual.
- *Stomatitis*: if you have pain, redness, swelling or sores in your mouth.
- *Hand-and-foot skin-reaction*: if you have pain, swelling, redness or tingling of hands and/or feet
- *Fever*: if you have a temperature of 38°C or greater.
- *Infection*: if you experience signs of infection caused by bacteria or virus, or other organisms.
- *Chest pain*: if you experience pain localised to the centre of the chest, especially if it occurs during exercise.
- *Steven-Johnson syndrome*: if you experience painful red or purplish rash that spreads and blisters and/or other lesions begin to appear in the mucous membrane (e.g. mouth and lips), in particular if you had before light sensitivity, infections of the respiratory system (e.g. bronchitis) and/or fever.
- DPD Deficiency: if you have a known DPD deficiency, you are at an increased risk of acute early-onset of toxicity and severe, life-threatening, or fatal adverse reactions

Note: PIL should be single folded with front side outer and in bible paper.
(672419) Date : 06_12_16, 11:01:17

245

	Artwork No.	-		Colours Used
	Customer	Accord	■	Pantone Black
	Description	Capecitabine		
	Market	UK-IE-MT		
	Language	English		
	Size	170 x 550 mm (PIL)		
	Min. Font Size	9		
	Version No.	11 (Page 2 of 2) (IB0023+R0021)		
	Date	17_06_16 (Capecitabine (ACC-UK-IE-MT)IB0023+R0021-PIL)		

Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Janagi Reddiar	Bhavesh Kakadiya	Suresh Kadaru

caused by Capecitabine Accord (e.g. stomatitis, mucosal inflammation, diarrhoea, neutropenia, and neurotoxicity).

If caught early, these side effects usually improve within 2 to 3 days after treatment discontinuation. If these side effects continue, contact your doctor immediately. Your doctor may instruct you to restart treatment at a lower dose.

Hand and foot skin-reaction can lead to loss of fingerprint, which could impact your identification by fingerprint scan.

In addition to the above, when capecitabine is used alone, the very common side effects which may affect more than 1 in 10 people are:
- abdominal pain
- rash, dry or itchy skin
- tiredness
- loss of appetite (anorexia)

These side effects can become severe; therefore, it is important that you **always contact your doctor immediately** when you start to experience a side effect. Your doctor may instruct you to decrease the dose and/or temporarily discontinue treatment with Capecitabine Accord. This will help reduce the likelihood that the side effect continues or becomes severe

Other side effects are:
Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) include:
- decreases in the number of white blood cells or red blood cells (seen in tests),
- dehydration, weight loss,
- sleeplessness (insomnia), depression,
- headache, sleepiness, dizziness, abnormal sensation in the skin (numbness or tingling sensation), taste changes,
- eye irritation, increased tears, eye redness (conjunctivitis)
- inflammation of the veins (thrombophlebitis),
- shortness of breath, nose bleeds, cough, runny nose,
- cold sores or other herpes infections,
- infections of the lungs or respiratory tract system (e.g. pneumonia or bronchitis),
- bleeding from the gut, constipation, pain in upper abdomen, indigestion, excess wind, dry mouth
- skin rash, hair loss (alopecia), skin reddening, dry skin, itching (pruritus), skin discolouration, skin loss, skin inflammation, nail disorder
- pain in the joints or in the limbs (extremities), chest or back,
- fever, swelling in the limbs, feeling ill
- problems with liver function (seen in blood tests) and increased blood bilirubin (excreted by the liver)

Uncommon side-effects (may affect up to 1 in 100 people) include:
- blood infection, urinary tract infection, infection of the skin, infections in the nose and throat, fungal infections (including those of the mouth), influenza, gastroenteritis, tooth abscess,
- lumps under the skin (lipoma),
- decreases in blood cells including platelets, thinning of blood (seen in tests)
- allergy
- diabetes, decrease in blood potassium, malnutrition, increased blood triglycerides,
- confusional state, panic attacks, depressed mood, decreased libido,
- difficulty speaking, impaired memory, loss of movement coordination, balance disorder, fainting, nerve damage (neuropathy) and problems with sensation
- blurred or double vision,
- vertigo, ear pain.
- irregular heartbeat and palpitations (arrhythmias), chest pain and heart attack (infarction),
- blood clots in the deep veins, high or low blood pressure, hot flushes, cold limbs (extremities), purple spots on the skin
- blood clots in the veins in the lung (pulmonary embolism), collapsed lung, coughing up blood, asthma, shortness of breath on exertion,
- bowel obstruction, collection of fluid in the abdomen, inflammation of the small or large intestine, the stomach or the oesophagus, pain in the lower abdomen, abdominal discomfort, heartburn (reflux of food from the stomach), blood in the stool,
- jaundice (yellowing of skin and eyes)
- skin ulcer and blister, reaction of the skin with sunlight, reddening of palms, swelling or pain of the face
- joint swelling or stiffness, bone pain, muscle weakness or stiffness,
- fluid collection in the kidneys, increased frequency of urination during the night, incontinence, blood in the urine, increase in blood creatinine (sign of kidney dysfunction)
- unusual bleeding from the vagina swelling (oedema), chills and rigors

Some of these side effects are more common when capecitabine is used with other medicines for the treatment of cancer. Other side-effects seen in this setting are the following:

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people) include:
- decrease in blood sodium, magnesium or calcium, increase in blood sugar,
- nerve pain,
- ringing or buzzing in the ears (tinnitus), loss of hearing,
- vein inflammation,
- hiccups, change in voice,
- pain or altered/abnormal sensation in the mouth, pain in the jaw,
- sweating, night sweats,
- muscle spasm,
- difficulty in urination, blood or protein in the urine
- bruising or reaction at the injection site (caused by medicines given by injection at the same time)

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people) include:
- narrowing or blockage of tear duct (lacrimal duct stenosis),
- liver failure,
- inflammation leading to dysfunction or obstruction in bile secretion (cholestatic hepatitis),
- specific changes in the electrocardiogram (QT prolongation),
- certain types of arrhythmias (including ventricular fibrillation, torsade de pointes, and bradycardia),
- eye inflammation causing eye pain and possibly eyesight problems
- inflammation of the skin causing red scaly patches due to an immune system illness

Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people) include:
- severe skin reaction such as skin rash, ulceration and blistering which may involve ulcers of the mouth, nose, genitalia, hands, feet and eyes (red and swollen eyes).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly (see contact details below). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.
United Kingdom
Yellow Card Scheme
Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Ireland
HPRA Pharmacovigilance
Earlsfort Terrace
IRL - Dublin 2
Tel: +353 1 6764971
Fax: +353 1 6762517
Website:www.hpra.ie
e-mail:medsafety@hpra.ie

Malta
ADR Reporting
Website:
http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal

5. How to store Capecitabine Accord

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP.

For Aluminium-aluminium blisters
This medicine does not require any special storage conditions.

For PVC/PVdC-aluminium blisters (perforated unit dose)
Do not store above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment

6. Contents of the pack and other information

What Capecitabine Accord contains
- The active substance is capecitabine.
  Each film-coated tablet contains 150 mg of capecitabine
  Each film-coated tablet contains 300 mg of capecitabine
  Each film-coated tablet contains 500 mg of capecitabine

- The other ingredients are:
  - Tablet core: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate
  - Tablet coating (for 150 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide, red iron oxide (E172), talc
  - Tablet coating (for 300 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), talc
  - Tablet coating (for 500 mg): Hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide, red iron oxide (E172), talc

What Capecitabine Accord looks like and contents of the pack
Capecitabine Accord 150 mg film-coated tablets are light peach coloured, oblong shaped, biconvex, film-coated tablets of 11.4 mm in length and 5.3 mm in width, debossed with '150' on one side and plain on other side.

Capecitabine Accord 300 mg film-coated tablets are white to off white, oblong shaped, biconvex, film-coated tablets of 14.6 mm in length and 6.7 mm in width, debossed with '300' on one side and plain on other side.

Capecitabine Accord 500 mg film-coated tablets are peach coloured, oblong shaped, biconvex, film-coated tablets of 15.9 mm in length and 8.4 mm in width, debossed with '500' on one side and plain on other side.

Capecitabine Accord is available in blister packs containing 30, 60 or 120 film coated tablets or in perforated unit dose blister packs containing 30 x 1, 60 x 1 or 120 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Accord Healthcare Limited,
Sage house, 319 Pinner Road, North Harrow,
Middlesex HA1 4HF, United Kingdom

Manufacturer
Accord Healthcare Limited,
Sage house, 319 Pinner Road, Harrow
HA1 4HF, United Kingdom

This leaflet was last revised in 12/2016.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu

INP001
10 0607 1 672419

Note: PIL should be single folded with front side outer and in bible paper.
(672419) Date : 06_12_16, 11:01:17

UA/17503/01/01
UA/17503/01/02 151
UA/17503/01/03
наказ №1416
від 13.06.2019

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Капецитабін Аккорд 150 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 7 мг лактози безводної.

Капецитабін Аккорд 300 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг лактози безводної

Капецитабін Аккорд 500 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг лактози

безводної

Щодо повного списку допоміжних речовин див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору, довжиною 11,4 мм та шириною 5,3 мм, з гравіюванням “150” на одній стороні і рівні на іншій стороні.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, довжиною 14,6 мм та шириною 6,7 мм, з гравіюванням ‘300’ на одній стороні та рівні на іншій.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору, довжиною 15,9 мм та шириною 8,4 мм, з гравіюванням “500” на одній стороні і рівні на іншій стороні.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання до застосування

Капецитабін Аккорд призначений для лікування:
- в ад'ювантній терапії після хірургічного лікування раку ободової кишки III стадії (стадія С за Дьюком) (див. розділ 5.1).

- колоректального раку з метастазами (див. розділ 5.1).

- препарат першого ряду для лікування розповсюдженого раку шлунка, у комбінації з препаратами на основі платини (див. розділ 5.1).

у комбінації з доцетакселом (див. розділ 5.1) для лікування місцево-розповсюдженого чи метастазуючого раку молочної залози, після неефективної цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія мала включати препарати антрациклінового ряду.

в якості монотерапії для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим чи метастазуючим раком молочної залози, після неефективної терапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду, або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

4.2 Спосіб застосування та дози

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

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.
Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкових доз препарату Капецитабін Аккорд 1250 мг/м^2 та1000 мг/м^2 наведено у Таблицях 1 та 2 відповідно.

<u>Дози</u>

Рекомендовані дози (див. розділ 5.1)

<u>Монотерапія</u>
Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози
У вигляді монотерапії рекомендована добова доза капецитабіну в ад'ювантній терапії раку ободової кишки, для лікування метастатичного колоректального раку або місцево-розповсюженого чи метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м^2 двічі на добу (зранку та ввечері; еквівалентно загальній добовій дозі 2500 мг/м^2) протягом 14 днів, після чого роблять тижневу перерву. Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

<u>Комбінована терапія</u>
Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка
У комбінованому лікуванні рекомендована початкова доза капецитабіну має бути зменшена до 800-1000 мг/м^2 при застосуванні двічі на добу протягом 14 днів з наступною перервою у

7 днів, або до 625 мг/м^2 двічі на добу при безперервному застосуванні (див. розділ 5.1). Для комбінації з іринотеканом рекомендована початкова доза складає 800 мг/м^2 при двічі на добу протягом 14 днів з наступною перервою у 7 днів у комбінації з іринотеканом 200 мг/м^2 у день 1. Включення бевацизумаба у комбіновану схему не мало впливу на початкову дозу капецитабіну.
Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з цисплатином, перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину. Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з оксаліплатином, перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування оксаліплатину.

Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Рак молочної залози
У комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза капецитабіну для лікування метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів з перервою у 7 днів, у комбінації з доцетакселом у дозі 75 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні. Премедикація пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводиться відповідно до інформації у Короткій характеристиці доцетакселу до початку прийому доцетакселу у пацієнтів, які приймають комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

Розрахунки доз препарату Капецитабін Аккорд

Таблиця 1 Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1250 мг/м^2 залежно від площі поверхні тіла.

	Доза 1250 мг/м^2 (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м^2	Повна доза 1250 мг/м^2	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)			Знижена доза (75 %) 950 мг/м^2	Знижена доза (50 %) 625 мг/м^2
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	300 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39-1,52	1800	-	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

Таблиця 2 Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1000 мг/м^2 залежно від площі поверхні тіла

	Доза 1000 мг/м^2 (2 рази на добу)

Площа поверхні тіла, $м^2$	Повна доза 1250 мг/$м^2$	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)			Знижена доза (75 %) 950 мг/$м^2$	Знижена доза (50 %) 625 мг/$м^2$
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	300 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39-1,52	1800	-	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

Коригування дози під час лікування

Загальні рекомендації

Явища токсичності при лікуванні Капецибексом 500 можна усунути за допомогою симптоматичної терапії та/або зміни дози (перервавши лікування чи зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують. При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоймовірно, стануть серйозними чи будуть загрожувати життю, наприклад, алопеція, зміна смаку, зміни у структурі нігтів, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу препарату.

Пацієнтів, які отримують капецитабін, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій. Якщо через токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози не потрібно застосовувати додатково. Рекомендовані зміни доз у зв'язку з токсичністю викладено нижче:

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 150 мг та 500мг

Таблиця 3 Схема зниження дози (3-тижневий курс або безперервне лікування).

Ступінь токсичності *	**Зміни дози протягом курсу терапії**	**Коригування дози для наступного**
Ступінь I	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
Ступінь II		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	100%
- з другою появою ознак токсичності		75 %
- з третьою появою ознак токсичності		50%

- з четвертою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь III		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	75 %
- з другою появою ознак токсичності		50%
- з третьою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь IV		
- з першою появою ознак токсичності	відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1.	50%
- з другою появою ознак токсичності	відмінити препарат	

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкрита плівковою оболонкою 300 мг

Таблиця 4 Схема зниження дози Капецитабіну (3-тижневий курс або безперервне лікування).

Доза 1250 мг/м^2 (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м^2	Повна доза 1250 мг/м^2	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м^2	Знижена доза (50 %) 625 мг/м^2
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	3	1300	800
1,39-1,52	1800	2	3	1450	950
1,53-1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	1	5	2000	1300
>2,19	2800	2	5	2150	1450

*відповідно до загальних критеріїв токсичності Групи клінічних випробувань Національного інституту раку Канади (NДIC CTG) (версія 1) або Загальних критеріїв термінології щодо побічних ефектів (CTCAE) Програми оцінки терапії раку, Національний інститут раку США, версія 4.0. Щодо долонно-підошовного синдрому та гіпербілірубінемії див. розділ 4.4.

Гематологічна токсичність

Пацієнтів з вихідним рівнем нейтрофілів <1,5 x 10^9/л та/або тромбоцитів <100 x 10^9/л не слід лікувати капецитабіном. Якщо не заплановані лабораторні аналізи демонструють, що піл час курсу лікування рівень нейтрофілів впав нижче 1,0 x 10^9/л або рівень тромбоцитів

нижче 75 х 10^9/л, лікування капецитабіном слід перервати.

Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується у вигляді 3-тижневого курсу у комбінації з іншими лікарськими засобами
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується у вигляді 3-тижневого курсу у комбінації з іншими лікарськими засобами, мають здійснюватися відповідно до Таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідних Коротких характеристик лікарського засобу іншого лікарського засобу(-ів).

На початку курсу лікування, якщо показано відкладення лікування у зв'язку з капецитабіном або іншим лікарським засобом(-ами), тоді застосування всієї терапії слід відкласти, поки не будуть виконані вимоги щодо початку прийому всі лікарських засобів.

Під час курсу лікування щодо токсичностей, які лікар вважає не пов'язаними з капецитабіном, прийом капецитабіну слід продовжувати, а дозу іншого лікарського засобу відкоригувати відповідно до належної інформації Інструкції щодо застосування лікарського засобу.

Якщо інший лікарський засіб(-и) мають бути відмінені постійно, лікування капецитабіном можна відновити, коли дотримуються вимоги щодо відновлення лікування капецитабіном.

Указані рекомендації стосуються всіх показань для застосування та всіх груп пацієнтів.
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін постійно використовується у комбінації з іншими лікарськими засобами
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується постійно у комбінації з іншими лікарськими засобами, мають здійснюватися відповідно до Таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідних Коротких характеристик лікарського засобу іншого лікарського засобу(-ів).

Коригування дози в особливих групах пацієнтів

Печінкова недостатність
Дані щодо безпеки та ефективності у пацієнтів з печінковою недостатністю недостатні для надання рекомендацій з приводу коригування дози. Немає жодної інформації щодо печінкової недостатності внаслідок цирозу чи гепатиту.

Ниркова недостатність
Капецитабін протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хвил. [за Кокрофтом-Голтом] на вихідному рівні). Частота виникнення побічних реакцій ступеня 3 або 4 у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хвил. на вихідному рівні) підвищувалась у порівнянні з загальною популяцією. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю на вихідному рівні рекомендовано зниження дози до 75% для початкової дози у 1250 мг/$м^2$. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю на вихідному рівні не потрбіне жодне коригування дози для початкової дози 1000 мг/$м^2$. У пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 51-80 мл/хвил. на вихідному рівні) не рекомендовано жодного коригування початкової дози. При виникненні побічних явищ II, III чи IV ступеня рекомендований ретельний моніторинг, негайна відміна лікування та зміна дози відповідно до таблиці 3. Якщо розрахований кліренс креатиніну протягом лікування знижується до значення нижче 30 мл/хвил., прийом препарату Капецитабін Аккорд слід припинити. Такі рекомендації з коригування дози у зв'язку з нирковою недостатністю застосовуються як до монотерапії, так

і до комбінованого застосування (див. також розділ "Пацієнти літнього віку" нижче).

Пацієнти літнього віку
Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих віком понад 60 років явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодих пацієнтів.
При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, включаючи ті, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку. Рекомендований ретельний моніторинг пацієнтів віком ≥60 років.
При лікуванні капецитабіном у комбінації з. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні капецитабіном та доцетакселом. Розрахунки наведено у таблиці 2.
При лікуванні Капецибексом 500 у комбінації з іринотеканом для хворих віком понад 65 років рекомендується зменшити початкову дозу Капецибексу 500 до 800 мг/м2 двічі на добу.
- *У комбінації з доцетакселом*: у хворих віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій, повязаних з лікуванням та серйозних небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності (див. розділ 5.1). Пацієнтам віком від 60 років і більше рекомендується зменшити початкову дозу Капецибексу 500 до 75 % (950 мг/м2 двічі на добу). Якщо у пацієнтів ≥60 років, які лікувалися початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом не спостерігається жодної токсичності, дозу капецитабіну можна обережно підняти до 1250 мг/м^2 двічі на добу.

Діти
Не застосовується відповідного використання капецитабіну у дітей за показаннямирак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунку та рак молочної залози.

Спосіб застосування
Капецитабін Аккорд Таблетки ковтають з достатньою кількістю води через 30 хвилин після їжі.

4.3.Протипоказання

- Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином.
- Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, переліченого у розділі 6.1, або фторурацилу.
- У пацієнтів з відомою повною відсутністю активності дигідропіримідиндегідрогенази (див. розділ 4.4).
- Вагітність та годування груддю.
- Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Одночасний прийом соривудину або його структурних аналогів типу бривудину (див. розділ 4.5).
- Протипоказання для застосування будь-якого лікарського засобу, що застосовують в комбінації.

4.4 Особливі застереження щодо використання

Токсична дія, що залежить від дози
Токсична дія, що залежить від дози, включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит,

долонно-підошовний синдром (синоніми: долонно-підошовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією). Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея

Хворих з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. За показанням якомога раніше рекомендується призначати стандартні протидіарейні препарати (наприклад лоперамід). Діарея II ступеня за критеріями Національного інституту раку Канади (NДІС CTC, версія 2) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4-6 разів на добу чи дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7-9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція; діарея IV ступеня – як збільшення кількості дефекацій ≥ 10/добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ 4.2).

Зневоднення

Необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинутись у хворих з анорексією, астенією, нудотою, блюванням чи діареєю. Зневоднення може викликати гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з попередньо існуючим погіршенням функції нирок або коли капецитабін приймається водночас з відомими нефротоксичними ефектами засобами. Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення може бути потенційно летальною. При появі дегідратації II ступеня (або вище) лікування капецитабіном необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції/контролі причин преципітації. Корекція дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводиться у разі необхідності (див. розділ 4.2).

Долонно-підошовний синдром

Долонно-підошовний синдром, також відомий як долонно-підошовна шкірна реакція або долонно-підошовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією.

Долонно-підошовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підошов, дискомфортом.

Долонно-підошовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підошов; спричинений цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого.

Долонно-підошовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь та/або підошов та/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам здійснювати щоденну активність. Стійкий або тяжкий долонно-підошовний синдром (ступеня 2 та вище) може зрештою призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на можливість ідентифікації пацієнта. У разі появи долонно-підошовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити. Хворим, які одночасно отримують капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну B6 (піридоксин) з метою симптоматичного чи вторинного профілактичного лікування долонно-підошовного синдрому не рекомендується, оскільки згідно опублікованих звітів це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Існують певні свідчення того, що декспантенол є ефективним для профілактики долонно-підошовного синдрому у пацієнтів, що лікуються препаратом Капецитабін

Аккорд.

Кардіотоксичність

Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ (включаючи подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомлялося про випадки серцевих аритмій (включаючи шлуночкову фібріляцію, піруетну тахікардію та брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні препарату пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність (див. розділ 4.8).

Гіпо- або гіперкальціємія

Під час лікування капецитабіном повідомлялося про випадки гіпо- або гіперкальціємії. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з попередньо існуючою гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ 4.8).

Захворювання центральної або периферичної нервової системи

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад, метастазами в головний мозок чи невропатією (див. розділ 4.8).

Цукровий діабет або порушення балансу електролітів

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з цукровим діабетом або порушеннями балансу електролітів, оскільки ці захворювання можуть посилюватися під час лікування капецитабіном.

Антикоагулянти – похідні кумарину

У ході дослідження взаємодії з використанням одноразової дози варфарину спостерігалося суттєве збільшення середньої величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) S-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, в результаті пригнічення капецитабіном ізоферменту системи цитохрому P450 2C9. Хворим, які одночасно приймають капецитабін і оральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення чи протромбіновий час) і підбирати відповідну дозу антикоагулянту (див. розділ 4.5).

Печінкова недостатність

У зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності для хворих з порушенням функції печінки застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається підвищення рівня білірубіну більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід припинити. Лікування капецитабіном можна відновити при зниженні рівня білірубіну до ≤3.0 х ВМН і активності печінкових трансаміназ нижче ≤ 2.5 х ВМН.

Ниркова недостатність

Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у хворих з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) підвищена

порівняно з такою у загальній групі пацієнтів (див. розділs 4.2 and 4.3).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)
Іноді внаслідок дефіциту активності ДПД спостерігалася неочікувана тяжка токсичність (наприклад, стоматит, діарея, запалення слизових оболонок, нейтропенія та нейротоксичність), пов'язана з 5-фторурацилом (5-ФУ).
У пацієнтів з низькою активністю ДПД або відсутністю активності ДПД, ферменту, який бере участь у розщепленні фторурацилу, існує підвищений ризик виникнення тяжких, небезпечних для життя або летальних побічних реакцій, спричинених фторурацилом. Хоча дефіцит ДПД неможливо встановити точно, відомо, що у пацієнтів з певними гомозиготними або деякими комбінованими гетерозиготними мутаціями в генетичному локусі DPYD (наприклад, варіанти DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/HapB3), які можуть спричинити повну або практично повну відсутність ферментної активності ДПД (за визначенням лабораторних аналізів), спостерігається найвищий ризик небезпечної для життя або летальної токсичності, і таких пацієнтів не слід лікувати препаратом Капецитабін Аккорд (див. розділ 4.3). Для пацієнтів з повною відсутністю активності ДПД немає дози з доведеною безпекою.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/HapB3) продемонстрували підвищений ризик виникнення тяжкої токсичності при лікуванні капецитабіном.

Частота гетерозиготного генотипу DPYD*2A у гені DPYD у пацієнтів европеоїдної раси становить близько 1%, 1,1% для c.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів c.1236G>A/HapB3 та від 0,07 до 0,1% для c.1679T>G. Рекомендується генотипування для цих алелей з метоб визначення пацієнтів з підвищеним ризиком щодо виникнення тяжкої токсичностіу. Дані щодо частоти таких варіантів DPYD в інших групах пацієнтів, окрім європеоїдів, обмежені. Не можна виключати, що інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої токсичності.

Пацієнтів з частковим дефіцитом ДПД (зокрема з гетерозиготні мутації гена DPYD) і якщо вважають, що користь застосування препарату Капецитабін Аккорд переважає ризики (враховуючи доцільність призначення альтернативних режимів хіміотерапії не на основі фторпіримідину), слід лікувати з надзвичайною обережністю та проводити частий моніторинг із корекцією дози залежно від токсичності. Зниження початкової дози у таких пацієнтів можна розглянути з метою уникнення серйозної токсичності. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати певну дозу пацієнтам з частковою активністю ДПД за результатами проведення специфічного тесту. Були повідомлення про те, що варіанти DPYD*2A, c.1679T>G призводять до більшого зниження ферментної активності, ніж інші варіанти з підвищеним ризиком побічних ефектів. Наслідки зниження дози для ефективності на сьогодняшній день невизначені. Тому за відсутності серйозної токсичності дозу можна підвищити за умови ретельного стеження за станом пацієнта.
Пацієнти, у кого результат щодо вищеозначених алелей виявився негативним, все ще мають ризик виникнення тяжких побічних реакцій.

У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, а також тих пацієнтів, які мали негативний результат щодо певних варіантів *DPYD,* можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ 4.9). У разі гострої токсичності II-IV ступеня лікування слід негайно відмінити. Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування, базуючись на клінічній оцінці виникнення, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

Офтальмологічні ускладнення

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

Тяжкі шкірні реакції
Лікування капецитабіном може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування Капецитабіну у пацієнтів, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

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

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій

Дослідження взаємодії виконувались лише у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Субстрати цитохрому P450 2C9
Окрім варфарину не проводилось жодних досліджень взаємодії між капецитабіном та іншими субстратами CYP2C9. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні капецитабіну із субстратами 2C9 (наприклад, фенітоїн). Також див. щодо взаємодії з антикоагулянтами кумаринового ряду нижче та розділ 4.4.

Антикоагулянти кумаринового ряду
Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і/або виникнення кровотечю Такі реакції виникали через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, і в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування капецитабіном. У ході клінічного фармакокінетичного дослідження взаємодії після одноразового введення варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном призводило до збільшення AUC S-варфарину на 57 % і МНВ на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і антикоагулянти - похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНВ чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта відповідно.

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

Фолінова кислота/фолієва кислота
Дослідження комбінації капецитабіну та фолінової кислоти показало, що фолінова кислота не має значного впливу на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів.

Проте, фолінова кислота має вплив на фармакодинаміку капецитабіну та її токсичність може бути підсилена фолінової кислотою: максимальна переносима доза (МПД) капецитабіну у монотерапії з використанням переривчастої схеми становить 3000 мг/м^2 на добу, тоді як при прийомі капецитабіну у комбінації з фоліновою кислотою (30 мг перорально двічі на добу) вона становила лише 2000 мг/м^2 на добу. Підвищена токсичність може виникати при переході від лікування 5-ФУ/ЛВ на капецитабін. Це також може бути відповідним у випадку додавання фолієвою кислоти при дефіциті фолатів через подібність фолінової кислоти та фолієвої кислоти.

Соривудин та аналоги
Описано клінічно значущу взаємодію між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином.
Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому капецитабін не можна одночасно застосовувати із соривудином або його структурними аналогами на зразок бривудину (див. розділ 4.3). Період між початком лікування капецитабіном та закінченням лікування соривудином або його структурними аналогами, такими як бривудин, повинен становити щонайменше 4 тижні.

Антациди
Вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику капецитабіну вивчався. Відзначено незначне зростання плазмових концентрацій капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБА) капецитабіну вони не впливають.

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

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

Променева терапія
Максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м^2 на добу, тоді як при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м^2 на добу при безперервному курсі променевої терапії чи щоденному 6-тижневому курсі променевої терапії у період з понеділка по п'ятницю.

Оксаліплатин
При комбінованому застосуванні капецитабіну і оксаліплатину з чи без бевацизумабу не відзначено клінічно значущої різниці в експозиції капецитабіну чи його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

Бевацизумаб
Не відзначено клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів у пристуності оксаліплатину.

Взаємодія з продуктами харчування
Під час усіх клінічних досліджень пацієнти були проінструктовані про прийом

капецитабіну протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні капецитабіну з їжею, рекомендується приймати капецитабін з їжею. Прийом з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування капецитабіну (див. розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок
Жінкам репродуктивного віку слід радити уникати вагітності під час прийому капецитабіну. Якщо пацієнтка вагітніє під час лікування капецитабіном, їй слід пояснити потенційну небезпеку для плоду. Під час лікування слід застосовувати ефективні методи контрацепції.

Вагітність
Застосування капецитабіну вагітним не вивчалося, однак, можна припустити, що застосування капецитабіну вагітним може бути шкідливим для плода. Під час досліджень репродуктивної токсичності у тварин капецитабін спричиняв ембріолетальність та тератогенність. Ці результати є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. Капецитабін протипоказаний під час вагітності.

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

Фертильність
Даних щодо впливу капецитабіну на фертильність немає. Базові дослідження капецитабіну включали жінок репродуктивного віку та чоловіків лише за умови їх згоди на використання прийнятного методу контролю народжуваності з метою уникнення вагітності під час дослідження і протягом обгрунтованого подальшого періоду. У дослідженнях на тваринах спостерігалися ефекти для фертильності (див. розділ 5.3).

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами
Капецитабін має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Капецитабін може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

4.8 Побічні ефекти

Короткий огляд профілю безпеки

Загальний профіль безпеки капецитабіну базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування капецитабіном у режимі монотерапії чи в комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном при метастазуючому раку молочної залози, метастазуючому колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним. Див. розділ 5.1 щодо детальної інформації про великі дослідження, включаючи розробку дослідження та основні результати ефективності.

Найбільш частими та/чи клінічно значущими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (особливо діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підошовний синдром (долонно-підошовна еритродизестезія), слабкість, астенія, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, які були отримані у ході клінічних досліджень монотерапії капецитабіном, перелічено у Таблиці 5, а щодо застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних комбінацій, у Таблиці 6. Для визначення частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до <1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до<1/100), рідкі (від ≥ 1/10,000 до < 1/1,000) та дуже рідкі (< 1/10,000). В межах кожної групи частоти ПР представлено у порядку зниження серйозності seriousness.

Монотерапія Капецитабіном

У Таблиці 5 перелічено ПР, пов'язані з використанням капецитабіну у монотерапії на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки з трьох великих досліджень, що включали понад 1900 пацієнтів (дослідження M66001, SO14695, та SO14796). ПР було додано до відповідних груп частоти згідно з загальною кількістю випадків з об'єднаного аналізу.

Таблиця 5 Короткий огляд повідомлених пов'язаних ПР у пацієнтів, які лікувалися капецитабіном у монотерапії

Системно-органний клас	**Дуже часто** ***Всі ступені***	**Часто** ***Всі ступені***	**Нечасто** ***Тяжкі та/або загрозливі для життя (ступінь 3-4) або такі, що вважаються медично відповідними***	**Рідко/Дуже рідко (Пост-маркетинговий досвід)**
Інфекції та інвазії	-	Вірусна герпесна інфекція, назофарингіт, інфекція нижніх дихальних шляхів	Сепсис, інфекція сечовивідних шляхів, целюліт (запалення пухкої клітковини), тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибкова інфекція, інфекція, абсцес зубів	
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення	-	-	Ліпома	

З боку системи крові та лімфатичної системи	-	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО)/подовження протромбінового часу	
Порушення іммунної системи	-	-	Гіперчутливість	
Порушення метаболізму та харчування	Анорексія	Зневоднення, зниження маси тіла	Цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, гіпертригліцеридемія	
Психічні порушення	-	Безсоння, депресія	сплутаність свідомості, панічна атака, депресивний настрій, зниження лібідо	
Порушення нервової системи	-	Головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку	Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади балансу, чутливі розлади, периферична невропатія	Токсична лейкоенцефалопатія (дуже рідко)
Порушення з боку органу зору	-	Сльозотеча, кон'юнктивіт, подразнення органів зору	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз сльозної протоки (рідко), порушення з боку рогівки (рідко), кератит (рідко), точковий кератит (рідко)

Порушення з боку органу слуху та рівноваги	-	-	Вертиго, біль у вусі	
Порушення з боку серця	-	-	Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття	Шлуночкова фібріляція (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), піруетна тахікардія (рідко), брадикардія (рідко) вазоспазм (рідко)

Порушення з боку судинної системи	-	Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, приливи, периферичне відчуття холоду	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	-	Задишка, носові кровотечі, кашель, ринорея	легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі, запори, біль у верхніх відділах живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті	кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижніх відділах живота; езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях	

Порушення з боку жовчовивідних шляхів	-	Гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко)
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	долонно-підошовний синдром **	Висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів	Утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, зворотний променевий синдром	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) (див. розділ 4.4.)
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	-	Біль у кінцівках, біль у спині, артралгія	Набряк суглобів, біль у кістках, біль обличчя, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	-	-	Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	-	-	Вагінальні кровотечі	
Загальні розлади та у місці введення	Слабкість, астенія	Підвищення температури, загальмованість, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці	Набряк, озноб, грипоподібні симптоми, підвищення температури	

** На основі пост-маркетингового досвіду стійка або тяжка долонно-підошовна еритродизестезія може зрештою призводити до втрати відбитків

пальців (див. розділ 4.4)

Капецитабін у комбінованій терапії

У Таблиці 6 перелічено ПР, пов'язані з використанням капецитабін у комбінації з різними хіміотерапевтичними схемами за різними показаннями на основі даних з безпеки від понад 3000 пацієнтів. ПР додані до відповідної групи частоти (дуже часто або часто) відповідно до найвищої кількості випадків, що спотсерігалися у будь-якому великому клінічному випробуванні і їх було додано лише, коли їх спостерігали **додатково до** тих ефектів, що було виявлено при лікуванні капецитабіном у монотерапії або **із вищою частотою** порівняно з капецитабіном у монотерапії (див. Таблицю 5). Нечасті ПР, повідомлені щодо капецитабіну у комбінованій терапії, відповідають тим, що були повідомлені щодо капецитабіну у монотерапії або повідомлені у монотерапії комбінованим лікарським засобом (у літературі та/або відповідній Короткій характеристиці лікарського засобу).

Деякі з ПР є реакціями, що широко спостерігаються при використанні комбінованого лікарського засобу (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при використанні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія при використанні бевацизумабу); проте, не можна виключати посилення внаслідок терапії капецитабіном.

Таблиця 6 Короткий огляд ПР, повідомлених у пацієнтів, які лікувалися капецитабіном у комбінації **додатково до** тих, що спостерігали при монотерапії капецитабіном або із **вищою частотою** порівняно з монотерапією капецитабіном

Органно-системний клас	**Дуже часто** ***Всі ступені***	**Часто** ***Всі ступені***	**Рідко/Дуже рідко (Пост-маркетинговий досвід)**
Інфекції та інвазії	-	Herpes zoster, інфекція сечовивідної системи, оральний кандидоз, інфекція верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, Інфекція, герпес ротової порожнини	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	+нейтропенія, +лейкопенія, +Анемія, +нейтропенічна лихоманка	Пригнічення діяльності спинного мозку, +фебрильна нейтропенія	
Порушення з боку імунної системи	-	Гіперчутливітсь	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальциємія, гіперглікемія	
Психічні порушення	-	Порушення сну, тривожність	

Порушення з боку нервової системи	Парестезія, дизестезія, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія, головний біль	Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакція гіперчутливості, гіпестезія	
Порушення з боку органу зору	Підвищена сльозотеча	Порушення зору, сухість ока, біль в оці, погіршення зору, затуманеність зору	
Порушення з боку органу слуху та рівноваги	-	Тинітус, гіпоакузія	
Порушення з боку серця	-	Фібріляція передсердь, ішемія серця/інфакт	
Порушення з боку судинної системи	Набряк нижньої кінцівки, артеріальна гіпертензія, емболія та тромбоз	Почервоніння, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, приливи, флебіт	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Біль у горлі, дищестезія глотки	Гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія	
Порушення з боку травного тракту	Закреп, диспепсія	Кровотеча у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, виразки у роті, гастрит	
		Здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія у роті, парестезія у роті, гіпостезія у роті, дискомфорт у животі	
Порушення з боку сечовивідних шляхів	-	Відхилення у функції печінки	

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Алопеція, порушення у структурі нігтів	Гіпергідроз, еритематозний висип, кропив'янка, нічний піт	
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівці	Біль у челюсті, м'язові спазми, тризм, м'язова слабкість	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	-	Гематурія, протеїнурія, зниження ниркового кліренсу, дизурія	Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (рідко)
Загальні порушення та у місці введення	Пірексія, слабкість, +летаргія, непереносимість температури	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівці, біль, озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром, +жар, реакція, пов'язана з інфузією, реакція у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції	
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	-	Забій	

+

Для кожного терміну частота основана на ПР всіх ступенів. Для термінів, позначених "+", частота визначена на основі ПР ступеня 3-4. ПР додаються відповідно до найвищої частоти, що спостерігалася у будь-якому великому випробуванні комбінацій.

Опис окремих побічних реакцій

Долонно-підошовний синдром (ДПС) (див. розділ 4.4)

При застосуванні капецитабіну у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу протягом днів 1-14 кожні 3 тижні долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості в дослідженнях монотерапії (ад'ювантна терапія раку ободової кишки, лікування метастазуючого колоректального раку, лікування раку молочної залози) реєструвався у 53-60 % пацієнтів та у 63 % хворих із метастазуючим раком молочної залози у групі лікування капецитабіном/доцетакселом. При застосуванні капецитабіну в дозі 1000 мг/м^2 двічі на добу протягом днів 1-14 кожні 3 тижні долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості спостерігався у 22-30 % хворих, які отримували комбіноване лікування з капецитабіном.

За мета-аналізом 14 клінічних випробувань з даними від понад 4700 пацієнтів долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості при застосуванні капецитабіну у режимі монотерапії або комбінованого лікування з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування (рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка, рак молочної залози) виникав у 2066 (43 %) хворих у середньому через 239 днів [95% ДІ, 201, 288] після початку лікування капецитабіном. У всіх дослідженнях комбінованого застосування з підвищеним ризиком розвитку долонно-підошовного синдрому

статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1 *кг), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея (див. розділ 4.4)
Капецитабін може провокувати виникнення діареї, яка спостерігалася у 50% пацієнтів.

За результатами мета-аналізу 14 клінічних досліджень з даним від понад 4700 пацієнтів, з підвищеним ризиком розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать. Зі зниженням ризику розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1 *кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність (див. розділ 4.4)
Окрім побічних реакцій, описаних у таблицях 4 та 5, були зареєстровані такі побічні реакції з частотою менше 0,1%, пов'язані з монотерапією капецитабіном на основі об'єднаного аналізу з клінічних даних з безпеки з 7 клінічних випробувань за участі 949 пацієнтів (2 – фази III та 5 – фази II щодо лікування метастатичного колоректального раку та метастатичного раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, раптова смерть.

Енцефалопатія
Окрім побічних реакцій, описаних у таблицях 4 та 5, та на основі об'єднаного аналізу вище з клінічних даних з безпеки, з використанням капецитабіну у монотерапії також було пов'язано виникнення енцефалопатії з частотою менше ніж 0,1%.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (див. розділ 4.2)
Аналіз даних з безпеки у пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій III та IV ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з таким у пацієнтів віком <60 років. Більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій спостерігалось у більшої кількості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом порівняно з пацієнтами віком <60 років.

Результати мета-аналізу з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які лікувалися капецитабіном, показали, що у всіх дослідженнях комбінованого застосування з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігалося статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підошовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать
Результати мета-аналізу з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які лікувалися капецитабіном, показали, що у всіх дослідженнях комбінованого застосування жіноча стать була статистично значуще більше пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підошовного синдрому та діареї, а також зниження ризику

розвитку нейтропенії.

Пацієнти з нирковою недостатністю (див. розділ 4.2, 4.4 та 5.2):
Аналіз даних з безпеки у хворих з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію капецитабіном (з приводу колоректального раку), спостерігалося підвищення частоти побічних реакцій III і IV ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з хворими з нормальною функцією нирок (36 % (n=268) – у хворих без порушення функції нирок проти 41 % (n=257) – у хворих з нирковою недостатністю легкого ступеня та 54 % (n=59) - у хворих з помірною нирковою недостатністю) (див. розділ 5.2). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно та частіше спостерігалася передчасна відміна лікування (у 21% хворих під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у хворих з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарськог засобу є важливим. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Професіоали у сфері охорони здоров'я запрошуються повідомляти про будь-які підозрбвані побічні реакції через національну систему повідомлень, вказану у Додатку V.

4.9 Передозування

Проявами гострого передозування є: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку. Медичне ведення передозування має включати звичайні терапевтичні та підтримуючі заходи, спрямовані на коригування наявних клінінчних проявів та попередження їх можливих ускладнень.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.8 Фармакодинамічні характеристики

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти, аналоги пірімідинів, код АТХ: L01BC06

Капецитабін – похідне фторпіримідину карбамату, оральний цитостатик, який активується у тканині пухлини і чинить на неї селективну цитотоксичну дію. Сам капецитабін не чинить цитотоксичної дії, однак перетворюється у цитотоксичну сполуку – фторурацил (5-ФУ). Капецитабін активується через кілька кроків ферментоутворення (див. розділ 5.2). Фермент, задіяний до остаточного перетворення у 5-ФУ тимідинфосфорилаза, знайдений у тканинах пухлини, але також і в нормальних тканинах, хоча зазвичай у менших рівнях. На моделях ксенотрансплантату раку людини капецитабін продемонстрував синергетичний ефект у комбінації з доцетакселом, що може бути пов'язано з активацією тимідинфосфорилази доцетакселом.

Існують свідчення того, що метаболізм 5-ФУ в анаболічному шляху блокує реакцію метилювання дезоксиуридилової кислоти в тимідилову кислоту, таким чином втручаючись у синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Утворення 5-ФУ також призводить до пригнічення РНК та синтезу білків. Оскільки ДНК та РНК є суттєво

важливими для поділу та росту клітини, ефект 5-ФУ може створювати дефіцит тімілину, що провокує незбалансований ріст та загибель клітини1. Вплив депривації ДНК та РНК є найбільш помітними для клітин, що проліферують швидше і які метаболізують 5-ФУ із більшою швидкістю.

Рак ободової кишки та колоректальний рак

Монотерапія капецитабіном в ад'ювантній терапії раку ободової кишки

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III у пацієнтів з раком ободової кишки стадії III (С за Дьюком) підтримують застосування капецитабіну для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком ободової кишки (Дослідження XACT; M66001). У цьому випробуванні 1987 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною перевою в 1 тиждень та за схемою 3-тижневих курсів протягом 24 тижнів) або групи лікування 5-ФУ та лейковорином (схема клінінки Майо: лейковорин 20 мг/м^2 внутрішньовенно з наступною 425 мг/м^2 внутрішньовенною болюсною ін'єкцією 5-ФУ, у дні 1 - 5, кожні 28 днів протягом 24 тижнів). Капецитабін був принаймні еквівалентним 5-ФУ/ЛВ внутрішньовенноу виживанні без рецидивів у популяції за протоколом (відношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0.80-1.06). У всій рандомізованій популяції випробування щодо розбіжностей між групою капецитабіну проти 5-ФУ/ЛВ у виживанні без рецидивів та загальному виживанні показали відношення ризиків 0,88 (95% ДІ 0,77 – 1,01; p = 0,068) та 0,86 (95% ДІ 0.74 – 1.01; p = 0.060) відповідноу. Середня тривалість наступного контролю на час аналізу склала 6,9 років. У попередньо запланованому багатофмкторному аналізі Кокса було продемонстровано перевагу капецитабіну у порівняння з 5-ФУ/ЛВ болюсно. Наступні фактори були попередньо визначені у плані статистичного аналізу для включення до моделі: вік, час від хірургічного втручання до рандомізації, стать, рівні РЕА на вихідному рівні, лімфатичні вузли на вихідному рівні та країна. У всій рандомізованій популяції капецитабін продемонстрував перевагу над 5-ФУ/ЛВ щодо виживання без рецидивів (відношення ризиків 0,849; 95% ДІ 0,739 – 0,976; p = 0.0212), а також загального виживання (відношення ризиків 0,828; 95% ДІ 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

Комбінована терапія в ад'ювантній терапії раку ободової кишки

Дані з одного багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази 3 у пацієнтів з раком ободової кишки стадії III (С за Дьюком) підтримує використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином (XELOX) для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком ободової кишки (дослідження NO16968). У цьому випробуванні 944 пацієнтів були рандомізовані до групи лікування капецитабін у вигляді 3-тижневих курсів протягом 24 тижнів (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною а 1-тижневою перервою) у комбінації з оксаліплатином (130 мг/м^2 внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин у день 1 кожні 3 тижнів); 942 пацієнтів були рандомізовані до групи 5-ФУ та лейковорин болюсно. У первинному аналізі щодо ДПС в групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліжуваного препарату» , XELOX показав значну перевагу відносно 5-ФУ/ЛВ (ВР=0,80, 95% ДІ=[0,69; 0,93]; p=0,0045). 3-річний рівнь ДПС склав 71% для XELOX проти 67% для 5-ФУ/ЛВ. Аналіз щодо вторинної кінцевої точки RFS підтримує такі результати з ВР 0,78 (95% ДІ=[0,67; 0,92]; p=0,0024) для групи XELOX проти 5-ФУ/ЛВ. XELOX продемонструвала тенденцію щодо вищого ЗВ з ВР у 0,87 (95% ДІ=[0,72; 1,05]; p=0,1486), що транслюється у 13% зниження ризику смерті. 5-річний рівень ЗВ склав 78% для групи XELOX проти 74% для 5-ФУ/ЛВ. Дані з ефективності базуються на медіанному часі спостереження у 59 місяців для ЗВ та 57 місяців для ДПС. Коефіцієнт відміни через виникнення побічних ефектів був вищим у групі комбінованої терапії

XELOX (21 %) у порівнянні з групою монотерапії 5-ФУ/ЛВ (9 %) в групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліжуваного препарату» .

Монотерапія капецитабіном при метатстатичному колоректальному раку

Дані з двох ідентично розроблених, багатофокусних, рандомізованих, контрольованих клінічних випробувань фази III (SO14695; SO14796) підтримуюють використання капецитабіну для лікування метастатичного колоректального раку першої лінії. У цих випробуваннях 603 пацієнтів було рандомізованодо групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою та у вигляді 3-тижненвих курсів). 604 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування 5-ФУ та лейковорином (схема клініки Майо: 20 мг/м^2 лейковорину внутрішньовенно з наступною внутрішньовенною болюсною ін'єкцією 425 мг/м^2 s 5-ФУ, у дні 1 - 5, кожні 28 днів). Загальні об'єктивні рівні відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) склали 25,7% (капецитабін) проти 16,7% (Схема клініки Майо); p <0.0002. Медіанний час до прогресування хвороби склав 140 днів (капецитабін) проти 144 днів (Схема клініки Майо). Медіанне виживання склало 392 днів (капецитабін) проти 391 днів (Схема клініки Майо). На сьогоднішній день немає даних для порівняння застосування монотерапіїі капецитабіном для лікування колоректального раку з комбігаційними схемами першої лінії.

Комбінована терапія першої лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16966) підтримують використання капецитабіну у комбінації з оксаліплатином або у комбінації з оксаліплатином та and бевацизумабом для терапії першої лінії метастатичного колоректального раку. Дослідження містило дві частини: первинна 2-групова частина, в якій 634 пацієнтів було рандомізовано до двох різних груп лікування, включаючи XELOX або FOLFOX-4, та наступна 2x2 факторна частина, в якій 1401 пацієнтів було рандомізовано до чотирьох різних груп лікування, включаючи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб, та FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Див. Таблицю 7 для схем лікування.

Таблиця 7 Схеми лікування у дослідженні NO16966 (метастатичного колоректального раку)

	Лікування	**Початкова доза**	**Схема**
FOLFOX-4 або FOLFOX-4 + Бевацизумаб	Оксаліплатин	85 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у День 1, кожні 2 тижні
	Лейковорин	200 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Лейковорин у Дні 1 та 2, кожні 2 тижні
	5-фторурацил	400 мг/м^2 внутрішньовенно болюсна ін'єкція, з наступною 600 мг/ м^2 внутрішньовенно •22 год	5-фторурацил внутрішньовенно болюсно/інфузія, кожні Дні 1 та 2, кожні 2 тижні

	Плацебо або Бевацизумаб	5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хвил	День 1, до FOLFOX-4, кожні 2 тижні
XELOX або XELOX+	Оксаліплатин	130 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у День 1, кожні 3 тижні
	капецитабін	1000 мг/м^2 перорально	капецитабін перорально двічі на добу для 2 тижнів

Бевацизумаб		Двічі на добу	(з наступною 1 week off- лікування)
	Плацебо або Бевацизумаб	7.5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хвил	День1, до XELOX, кожні 3 тижні
5-Фторурацил: внутрішньовенна болюсна ін'єкція відразу після лейковорину			

Не менша ефективність груп, що містили XELOX у порівнянні з групами, що містили FOLFOX-4 у загальному порівнянні була продемонстрована з огляду на Виживання без прогресування хвороби у популяції пацієнтів, що задовольняли китерії участі у дослідженні та у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» (див. Таблицю 8). Результати вказують, що група XELOX еквівалентна групі FOLFOX-4 з точки зору загального виживання (див. Таблицю 8). Порівняння групи XELOX плюс бевацизумаб проти FOLFOX-4 плюс бевацизумаб було метою дослідницького аналізу, визначеного попередньо. У цьому порівнянні лікування в підгрупі XELOX плюс бевацизумаб було аналогічним у порівнянні з to FOLFOX-4 плюс бевацизумаб з точки зору Виживання без прогресування хвороби (відношення ризиків 1,01; 97,5% ДІ 0,84 – 1,22). Медіанний час наступного контролю на момент первинних аналізів у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склав 1,5 роки; дані з аналізів додаткового наступного 1 року контролю також включено до Таблиці 8. Проте, аналіз ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ при лікуванні не підтвердив результати загального ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ та аналіз ЗВ: відношення ризиків у групі XELOX проти FOLFOX-4 склало 1,24 при 97,5% ДІ 1,07 – 1,44. Хоча аналіз чутливості демонструє, що різниці за схемами лікування та часом оцінки пухлин впливають на аналіз ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ при лікуванні, повноцінне пояснення для цього результату ще не виявлено.

Таблиця 8 Ключові результати фефктивності для аналізу не меншої ефективності у Дослідженні NO16966

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	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)**	
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**ВР (97,5% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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 НАСТУПНОГО КОНТРОЛЮ			
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**ВР (97,5% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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= популяція пацієнтів, що задовольняють критерії участі в дослідженні; **ITT=група «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату».

У рандомізованому, контрольованому дослідженні фази III (CAIRO) було досліджено ефект застосування капецитабіну у початковій дозі 1000 мг/м^2 протягом 2 тижнів кожні 3 тижні у комбінації з іринотеканом для терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів було рандомізовано для отримнаня або поступового лікування (n=410), або лікування у комбінації (n=410). Поступове лікування складалося з

терапії першої лінії капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів), другої лінії - іринотеканом (350 мг/м^2 у День 1) та третьої лінії - капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) з оксаліплатином (130 мг/м^2 у День 1). Комбіноване лікування складалося з терапії першої лінії капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) у комбінації з іринотеканом (250 мг /м^2 у День 1) (XELIRI) та другої лінії - капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) плюс оксаліплатин (130 мг/м2 у День 1). Всі курси лікування приймалися з інтервалами у 3 тижні. У лікуванні першої лінії медіанне виживання без прогресування хвороби у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склало 5,8 місяців (95%ДІ 5,1 – 6,2 місяців)
для групи монотерапії капецитабіном та 7,8 місяців (95%ДІ 7,0 – 8,3 місяців; p=0,0002) для XELIRI. Проте, це було пов'язано з підвищенням випадків шлунково-кишкової токсичності та нейтропенії під час терапії першої лінії XELIRI (26% та 11% для XELIRI та капецитабіну першої лінії відповідно).

Група XELIRI була порівняна з групою 5-ФУ + іринотекан (FOLFIRI) у трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Схеми XELIRI включали капецитабін 1000 мг/м^2 двічі на добу у дні 1 - 14 тритижневого курсу у комбінації з іринотеканом 250 мг/м^2 у День 1. У найбільшому дослідженні (BICC-C), пацієнтів було рандомізовано для отримання або відкритого FOLFIRI (n=144), болюсно 5-ФУ (mIFL) (n=145), або XELIRI (n=141) і вони були додатково рандомізовані для отримання або подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіанне ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ склало 7,6 місяців для FOLFIRI, 5,9 місяців для mIFL (p=0,004) для порівняння з FOLFIRI), та 5,8 місяців для XELIRI (p=0.015). Медіанне ЗВ склало 23,1 місяці для FOLFIRI, 17,6 місяців для mIFL (p=0.09) та 18,9 місяців для XELIRI (p=0.27). Пацієнт, яких лікували XELIRI, відчували надмірну шлунково-кишкову токсичність у порівнянні з групою FOLFIRI (діарея 48% та 14% для XELIRI і FOLFIRI відповідно).

У дослідженні EORTC пацієнтів було рандомізовано для отримання або відкритого

FOLFIRI (n=41), або XELIRI (n=44) з додатковою рандомізацією або дот групи подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіанний час ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ та загального виживання (ЗВ) був короткшим для XELIRI проти FOLFIRI (ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ 5,9 проти 9,6 місяців та ЗВ 14,8 проти 19,9 місяців), крім того, булт повідомлені надмірні показники виникнення діареї у пацієнтів, які отримували схему XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).
У дослідженні, опублікованому Скоф та ін., пацієнтів було рандомізовано для отримання або FOLFIRI, або XELIRI .
Загальна частота відповіді склала 49% у групі XELIRI та 48% у групі FOLFIRI (p=0,76). Наприкінці лікування 37% of пацієнтів у групі XELIRI та 26% of пацієнтів у групі FOLFIRI не мали ознак хвороби (p=0,56). Токсичність була аналогічною між групами лікуванняs за винятком нейтропенії, що була повідомлена частіше у пацієнтів, які лікувалися у групі FOLFIRI.

Монтаньяні та ін. використали результати з вищеозначених трьох досліджень для надання загального аналізу рандомізованих досліджень, що порівняювали схеми лікування FOLFIRI та XELIRI для лікування метастатичного колоректального раку. Значне зниження ризику прогресування було пов'язано з FOLFIRI (ВР, 0,76; 95%ДІ, 0,62-0,95; P <0,01), результат частково пов'язаний з поганою переносимістю викорситаної схеми XELIRI.

Дані з рандомізованого клінічного дослідження (Суглакос та ін., 2012) порівнювали FOLFIRI + бевацизумаб з XELIRI + бевацизумаб і продемонстрували відсутність суттєвої різниці у ВИЖИВАННІ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ або ЗВ між схемами лікування. Пацієнтів було рандомізовано для отримання або FOLFIRI плюс бевацизумаб (група-А, n=167), або XELIRI плюс бевацизумаб (група-В, n-166). Для групи В схема XELIRI використовувала капецитабін 1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів +іринотекан 250 мг/м^2 у День 1. Медіанне виживання без прогресування хвороби (ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ) склало
10,0 та 8,9 місяців; p=0,64, загальне виживання 25,7 та 27,5 місяців; p=0,55, а частота відповіді 45,5 та 39,8%; p=0,32 для FOLFIRI-Бев та XELIRI-Бев відповідно. Пацієнти, яких лікували XELIRI + бевацизумаб, повідомляли значно вищу частоту виникнення діареї, фебрильної нейтопенії та долонно-підошовних шкірних реакцій, ніж у пацієнтів, яких лікували FOLFIRI + бевацизумаб із значно більшим відкладенням лікування, зниженням доз та припиненням лікування.

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтримують використання капецитабіну у початковій дозі 800 мг/м^2 протягом 2 тижнів кожні 3 тижні у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом для терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 120 пацієнтів було рандомізовано для лікування за модифікованою схемою XELIRI з капецитабіном 800 мг/м^2 двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), іринотеканом (200 мг/м^2 у вигляді 30-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30 – 90-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) ; 127 пацієнтів було рандомізовано для лікування капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), оксаліплатином (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30 – 90-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні). Після середньої тривалості нступного контролю дослідженної популяції у 26,2 місяців, частота відповіді на лікування показана нижче:

Таблиця 9 Ключові результати ефек ивності для дослідження AIO KRK

	XELOX + бевацизумаб (ITT: N=127)	Модифікована XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)	Відношення ризиків 95% ДІ Значення P
Виживання без прогресування хвороби через 6 місяців			
ITT 95% ДІ	76% 69 - 84%	84% 77 - 90%	-
Медіанне виживання без прогресування			
ITT 95% ДІ	10,4 місяців 9,0 – 12,0	12,1 місяців 10,8 – 13,2	0,93 0,82 – 1,07 P=0,30
Медіанне загальне виживання			
ITT 95% ДІ	24,4 місяців 19,3 – 30,7	25,5 місяців 21,0 – 31,0	0,90 0,68 – 1,19 P=0,45

Комбінована терапія у терапії другої лінії метастатичного колоректального раку

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16967) підтримують використання капецитабін у комбінації з оксаліплатином для терапії другої лінії метатстатичного колоректального раку. У цьому випробуванні 627 пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою, які отримували попереднє лікування іринотеканом у комбінації з фторпіримідинами в якості терапії першої лінії, було рандомізовано до груп лікування XELOX або FOLFOX-4. Щодо схем дозування у XELOX та FOLFOX-4 (без додавання плацебо або бевацизумаба) див. Таблицю 7. XELOX продемонстрував не меншу ефективність, ніж FOLFOX-4 з огляду на виживання без прогресування хвороби у протокольній популяції та групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» (див. Таблицю 10). Результати вказують, що XELOX еквівалентна FOLFOX-4 з точки зору загального виживання (див. Таблицю 10). Медіанний час наступного контролю на момент первинних аналізів у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склав 2,1 роки; дані з аналізів з наступних додаткових 6 місяців наступного контролю також включено до Таблиці 10.

Таблиця 10 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності у Дослідженні NO16967

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**ВР (95% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
PPP ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: Загальне виживання			
PPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88; 1,31) 1,03 (0,87; 1,23)
ДОДАТКОВІ 6 МІСЯЦІВ НАСТУПНОГО КОНТРОЛЮ			
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**HR (95% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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=протокольна популяція; **ITT=група «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату».

Розповсюджений рак шлунку:

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III у пацієнтів з розповсюдженим раком шлунку підтримують використання капецитабіну для терапії першої лінії розповсюдженого раку шлунку (ML17032). У цьому випробуванні 160 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 7-денною перервою) та цисплатином (80 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії кожні 3 тижні). В цілому 156 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування 5-ФУ (800 мг/м^2 на добу, у вигляді безперервної інфузії у дні 1 - 5 кожні 3 тижні) та цисплатином (80 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1, кожні 3 тижні). Капецитабін у комбінації з цисплатином показав не меншу ефективність порівняно з 5-ФУ у комбінації з цисплатином з огляду на виживання без прогресування хвороби у протокольному аналізі (відношення ризиків 0,81; 95% ДІ 0,63 – 1,04). Медіанне виживання без прогресування хвороби склало 5,6 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 5,0 місяців (5-ФУ + Цисплатин). Відношення ризиків для тривалості виживання (загальне виживання) було аналогічним до відношення ризиків для виживання без прогресування хвороби (відношення ризиків 0,85; 95% ДІ 0,64 – 1,13). Медіанна тривалість виживання склала 10,5 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 9,3 місяців (5-ФУ + цисплатин).

Дані з рандомізованого багатофокусного дослідження фази III, що порівняли капецитабін з 5-ФУ та оксаліплатином та з цисплатином у пацієнтів з розповсюдженим раком шлунку, підтримують використання капецитабіну для терапії першої лінії розповсюдженого раку шлунку (REAL-2). У цьому випробуванні 1002 пацієнтів було рандомізовано за факторним аналізом 2x2 в одну з наступних 4 груп:

- ECF: епірубіцин (50 мг/ м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м^2 у вигляді двогодинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та 5-ФУ (200 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної інфузії через центральний катетер).
- ECX: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м^2 у вигляді двогодинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та капецитабін (625 мг/м^2 двічі на добу безперервно).
- EOF: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні три тижні) та 5-ФУ (200 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної інфузії через центральний катетер).
- EOX: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні три тижні) та капецитабін (625 мг/м^2 двічі на добу безперервно).

Аналізи первинної ефективності у протокольній популяції продемонстрували не меншу ефективність щодо загального виживання для капецитабіну проти схем з 5-ФУ (відношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,8 – 0,99) та для оксаліплатину проти схем з цисплатином (відношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0,80 – 1,1). Медіанне загальне виживання склало 10,9 місяців у схемах на основі капецитабіну та 9,6 місяців у схемах на основі 5-ФУ. Медіанне загальне виживання склало 10,0 місяців у схемах на основі цисплатину та

10,4 місяців у схемах на основі оксаліплатину.

Капецитабін також було застосовано у комбінації з оксаліплатином для лікування розповсюдженого раку шлунку. Дослідження монотерапії капецитабіном вказують, що капецитабін має активність для дікування розповсюджеого раку шлунку.

Рак ободової кишки, колоректальний та розповсюджений рак шлунку: мета-аналіз
Мета-аналіз шести клінічних випробувань (дослідження SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) підтримує можливість заміни капецитабіном у моно- та комбінованому лікуванні 5-ФУ раку шлунково-кишкового тракту. Об'єднаний аналіз включає 3097 пацієнтів, яких лікували схемами, що містили капецитабін, та 3074 пацієнтів, яких лікували схемами, що містили 5-ФУ. Медіанний час загального виживання склав 703 дні (95% ДІ: 671; 745) у пацієнтів, яких лікували схемами, що місили капецитабін, та 683 днів (95% ДІ: 646; 715) у пацієнтів, яких лікували схемами, що містили 5-ФУ. Відношення ризиків для загального виживання склало 0,94 (95% ДІ: 0,89; 1,00, p=0,0489), що вказує на те, що схеми на основі капецитабіну мають не менщу ефективність, ніж схеми з 5-ФУ.

Рак молочної залози:

Комбінована терапія капецитабіном та доцетакселом у лікуванні місцево-розповсюдженого або метастатичного раку молочної залози Дані з одного багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III підотримують використання капецитабіну у комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим або метастатичним раком молочної залози після невдалої цитотоксичної хіміотерапії, включаючи антрацикліни. У цьому випробуванні 255 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою та доцетакселом 75 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). 256 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування лише доцетакселом (100 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Виживання було вищим у групі комбінації капецитабін + доцетаксел (p=0,0126). Медіанне виживання склало 442 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 352 днів (лише доцетаксел). Загальні рівні об'єктивної відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) склали 41,6% (капецитабін + доцетаксел) проти 29,7% (лише доцетаксел); p = 0,0058. Час до прогресування хвороби був вищим у групі комбінації капецитабін + доцетаксел (p<0,0001). Медіанний час до прогресування хвороби склав 186 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 128 днів (лише доцетаксел).

Монотерапія капецитабіном після невдалої хіміотерапії таксанами, антрациклінами та у тих пацієнтів, яким антрациклінова терапія не показана
Дані з двох багатофокусних клінічних випробувань фази II підтримують використання капецитабіну у монотерапії для лікування пацієнтів після невдалої хіміотерапії із вмістом таксанів та антрациклінів або тих, кому антрациклінова терапія не показана. У цих випробуваннях загалом 236 пацієнтів лікувались капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протгяом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою). Загальні рівні об'єктивної відповіді (оцінка дослідника) склали 20% (перше випробування) та 25% (друге випробування). Медіанний час до прогресування хвороби склав 93 та 98 днів. Медіанне виживання становило 384 та 373 днів.

Всі показання

Мета-аналіз 14 клінічних випробувань з даними від понад 4700 пацієнтів, яких лікували

капецитабіном у монотерапії або капецитабіном у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями (рак ободової кишки, колоректальний, ракшлунку та рак молочної залози) продемонстрував, що у пацієнтів на капецитабіні, у яких розвивався долонно-підошовний синдром (ДПС), мали довше загальне виживання у порівнянні з пацієнтами, в яких не розвивався ДПС: медіанне загальне виживання 1100 днів (95% ДІ 1007;1200) проти 691 днів (95% ДІ 638;754)
з відношенням ризиків 0,61 (95% ДІ 0,56; 0,66).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилось від обов'язку проводити дослідження щодо Капецитабіну Аккорд у всіх підгрупах пацієнтів-дітей для лікування аденокарциноми ободової та прямої кишки, аденокарциноми шлунку та карциноми молочної залози (див. розділ 4.2 щодо інформації про використання у дітей).

5.2 Фармакокінетичні характеристики

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502-3514 мг/м^2/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезокси-5-фторцитидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезокси-5-фторуридину (5'-ДФУР) на день 1 і 14 були подібними. На день 14, AUC 5-ФУ була на 30-35 % вище. Зниження дози капецитабіну призводило до зниження експозиції 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

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

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

Біотрансформація
Капецитабін спочатку метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться, в основному, у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази. Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні. Подальша ферментна біотрасформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується в стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах становила 3,2 (діапазон від 0,9 до 8,0). Відношення концентрації 5-ФУ у пухлині до концентрації у плазмі крові становило 21,4 (діапазон від

3,9 до 59,9, N=8), в той час як відношення концентрації у здорових тканинах до концентрації у плазмі крові становило 8,9 (діапазон від 3,0 до 25,8, N=8). При вимірюванні, активність тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорілази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного дигідро-5-фторурацилу ($ФУН_2$). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-уреїдопропіоназою ФУПК до α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ), що виявляється в сечі. Активність дигідропіримідиндегідрогенази обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну (див. розділ 4.3 and 4.4).

Виведення

Період напіввиведення (T1/2) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 години. Капецитабін та його метаболіти в основному виводяться із сечею. Екскреція із сечею - 95,5 %, виведення з калом мінімальне - 2,6 %. Основним метаболітом у сечі є ФБАЛ, який становить 57 % від прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

Комбінована терапія

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубіну, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5Г-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

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

Хворі з порушенням функції нирок. На основі фармакокінетичного дослідження в онкохворих при різному ступені (від легкого до тяжкого) ниркової недостатності фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежить від кліренсу креатиніну (КК). КК впливає на величину AUC 5'-ДФУР (збільшення AUC на 35 % – при зниженні КК на 50 %) і ФБАЛ (збільшення AUC на 114 % при зниженні КК на 50 %). ФБАЛ – метаболіт, що не має антипроліферативної активності.

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

Етнічні фактори: Після перорального застосування 825 мг/м^2 капецитабіну двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) Cmax капецитабіну була нижчою на 36 %, а AUC – на 24 % порівняно з пацієнтами європеоїдної раси (N=22). Пацієнти японської національності також мали на 25 % нижчу Cmax і на 34 % нижчу AUC ФБАЛ порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Клінічна значимість цієї різниці невідома. Не спостерігається суттєвої різниці в експозиції інших метаболітів (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і
5-ФУ).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях токсичності повторних доз добова пероральна доза капецитабіну яванським макакам та мишам призводила до токсичних ефектів для шлунково-кишкового тракту, лімфоїдної та гемапоетичної систем, типових для фторпиримідінів. Ці токсичності мали зворотній характер. Токсичність для шкіри, яка характеризувалася дегенеративними/регресивними змінами, спостерігалася при прийомі капецитабіну. Капецитабін не призводив до токсичності для печінки та ЦНС. Серцево-судинна токсичність (наприклад, подовження інтервалів PR та QT) була виявлена у яванських макак після внутрішньовенного застосування (100 мг/кг), але не після повторного перорального дозування (1379 мг/м^2/добу).

Дворічне досілдження канцерогенності на мишах не продемонструвало свідчень канцерогенності капецитабіну.

Під час стандартних досліджень фертильності спостерігалося погіршення фертильності у самиць мишей, які отримували капецитабін; проте, цей ефект мав зворотній характер після періоду без вживання препарату. Крім того, під час 13-тижневого дослідження мали місце атрофічні та дегенеративні зміни у репродуктивних органах самців мишей; проте, такі ефекти мали зворотній характер після періоду без вживання препарату (див. розділ 4.6).

У дослідженнях ембріотоксичності та тератогенності на мишах спостергіались дозозалежне підвищення резорбції плоду та тератогенність. У мавп спостерігалися викидні та емріолетальність при застосуванні високих доз, але не було свідчень тератогенності.

Капецитабін не мав мутагенного ефекту при дослідженні *in vitro* на бактерії (тест Еймса) або клітини ссавців (аналіз генних мутацій клітин китайського хом'яка V79/HPRT). Проте, подібно до інших нуклеозидних аналогів (наприклад, 5-ФУ), капецитабін мав кластогенний ефект на лімфоцити людини (*in vitro*) та було відзначено позитивну тенденцію у мишей у мікрояедрному тесті кісткового мозку (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6.1 Список допоміжних речовин

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті оболонкою 150 мг та 500 мг

Таблетка

Лактоза безводна

Мікрокристалічна целюлоза
(E460) Кроскармелоза натрію
Гіпромелоза (E5)
Магнію стеарат

Оболонка таблетки
Гіпромелоза (6cps)
Тальк
Титану діоксид (E171)
Оксид заліза червоний (E172)
Оксид заліза жовтий (E172)

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 300 мг

Таблетка
Лактоза безводна
Мікрокристалічна целюлоза
(E460) Кроскармелоза натрію
Гіпромелоза (E5)
Магнію стеарат

Оболонка таблетки
Гіпромелоза (6cps)
Тальк
Титану діоксид (E171)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Алюмінієво/алюмінієві блістери
Цей лікарський засіб не вимагає будь-яких особливих умов зберігання.

ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери
Не зберігати при температурі вище 30°C.

6.5 Тип та вміст контейнеру

Алюмінієво/алюмінієвий або ПВХ/ПВДХ/Алюмінієвий блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Перфорований ПВХ/ПВДХ/Алюмінієвий блістер одиниці дози 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 застереження щодо утилізації

Немає особливих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа Лімітед/
Аккорд Healthcare Limited
Сейдж Хаус, 319, Піннер Роуд,
Норз Херроу,
Мідлесекс, HA1 4HF, Велика Британія/
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF United Kingdom

8. НОМЕР(-И) РЕЄТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

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. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПОДОВЖЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 20 квітня 2012 р.
Дата останнього оновлення: 9 січня 2017 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальну інформацію щодо цього лікарського засобу можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: http://www.ema.europa.eu/.

Переклад вірного перекладача Самойленко А.А.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 300 мг капецитабіну.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну.

Допоміжна речовина з відомим ефектом

Капецитабін Аккорд 150 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 7 мг лактози безводної.

Капецитабін Аккорд 300 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг лактози безводної

Капецитабін Аккорд 500 мг Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг лактози

безводної

Щодо повного списку допоміжних речовин див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 150 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору, довжиною 11,4 мм та шириною 5,3 мм, з гравіюванням “150” на одній стороні і рівні на іншій стороні.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 300 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, довжиною 14,6 мм та шириною 6,7 мм, з гравіюванням ‘300’ на одній стороні та рівні на іншій.

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг
Таблетки довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору, довжиною 15,9 мм та шириною 8,4 мм, з гравіюванням “500” на одній стороні і рівні на іншій стороні.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показання до застосування

Капецитабін Аккорд призначений для лікування:
- в ад'ювантній терапії після хірургічного лікування раку ободової кишки III стадії (стадія С за Дьюком) (див. розділ 5.1).

- колоректального раку з метастазами (див. розділ 5.1).

- препарат першого ряду для лікування розповсюдженого раку шлунка, у комбінації з препаратами на основі платини (див. розділ 5.1).

у комбінації з доцетакселом (див. розділ 5.1) для лікування місцево-розповсюдженого чи метастазуючого раку молочної залози, після неефективної цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія мала включати препарати антрациклінового ряду.

в якості монотерапії для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим чи метастазуючим раком молочної залози, після неефективної терапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду, або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

4.2 Спосіб застосування та дози

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

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.
Розрахунок стандартної та зменшеної дози відповідно до площі поверхні тіла для початкових доз препарату Капецитабін Аккорд 1250 мг/м^2 та1000 мг/м^2 наведено у Таблицях 1 та 2 відповідно.

<u>Дози</u>

Рекомендовані дози (див. розділ 5.1)

<u>Монотерапія</u>
Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози
У вигляді монотерапії рекомендована добова доза капецитабіну в ад'ювантній терапії раку ободової кишки, для лікування метастатичного колоректального раку або місцево-розповсюженого чи метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м^2 двічі на добу (зранку та ввечері; еквівалентно загальній добовій дозі 2500 мг/м^2) протягом 14 днів, після чого роблять тижневу перерву. Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

<u>Комбінована терапія</u>
Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка
У комбінованому лікуванні рекомендована початкова доза капецитабіну має бути зменшена до 800-1000 мг/м^2 при застосуванні двічі на добу протягом 14 днів з наступною перервою у

7 днів, або до 625 мг/м^2 двічі на добу при безперервному застосуванні (див. розділ 5.1). Для комбінації з іринотеканом рекомендована початкова доза складає 800 мг/м^2 при двічі на добу протягом 14 днів з наступною перервою у 7 днів у комбінації з іринотеканом 200 мг/м^2 у день 1. Включення бевацизумаба у комбіновану схему не мало впливу на початкову дозу капецитабіну.
Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з цисплатином, перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину. Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують капецитабін у комбінації з оксаліплатином, перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування оксаліплатину.

Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Рак молочної залози
У комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза капецитабіну для лікування метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів з перервою у 7 днів, у комбінації з доцетакселом у дозі 75 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні. Премедикація пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводиться відповідно до інформації у Короткій характеристиці доцетакселу до початку прийому доцетакселу у пацієнтів, які приймають комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

Розрахунки доз препарату Капецитабін Аккорд

Таблиця 1 Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1250 мг/м^2 залежно від площі поверхні тіла.

	Доза 1250 мг/м^2 (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м^2	Повна доза 1250 мг/м^2	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)			Знижена доза (75 %) 950 мг/м^2	Знижена доза (50 %) 625 мг/м^2
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	300 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39-1,52	1800	-	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

Таблиця 2 Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози капецитабіну 1000 мг/м^2 залежно від площі поверхні тіла

Доза 1000 мг/м^2 (2 рази на добу)

Площа поверхні тіла, $м^2$	Повна доза 1250 мг/$м^2$	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)			Знижена доза (75 %) 950 мг/$м^2$	Знижена доза (50 %) 625 мг/$м^2$
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	300 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39-1,52	1800	-	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

Коригування дози під час лікування

Загальні рекомендації

Явища токсичності при лікуванні Капецибексом 500 можна усунути за допомогою симптоматичної терапії та/або зміни дози (перервавши лікування чи зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують. При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоймовірно, стануть серйозними чи будуть загрожувати життю, наприклад, алопеція, зміна смаку, зміни у структурі нігтів, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу препарату.

Пацієнтів, які отримують капецитабін, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій. Якщо через токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози не потрібно застосовувати додатково. Рекомендовані зміни доз у зв'язку з токсичністю викладено нижче:

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 150 мг та 500мг

Таблиця 3 Схема зниження дози (3-тижневий курс або безперервне лікування).

Ступінь токсичності *	**Зміни дози протягом курсу терапії**	**Коригування дози для наступного**
Ступінь I	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
Ступінь II		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	100%
- з другою появою ознак токсичності		75 %
- з третьою появою ознак токсичності		50%

- з четвертою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь III		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	75 %
- з другою появою ознак токсичності		50%
- з третьою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
Ступінь IV		
- з першою появою ознак токсичності	відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1.	50%
- з другою появою ознак токсичності	відмінити препарат	

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкрита плівковою оболонкою 300 мг

Таблиця 4 Схема зниження дози Капецитабіну (3-тижневий курс або безперервне лікування).

Доза 1250 мг/м^2 (2 рази на добу)					
Площа поверхні тіла, м^2	Повна доза 1250 мг/м^2	Кількість таблеток по 150 мг і/ або по 500 мг на кожний прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м^2	Знижена доза (50 %) 625 мг/м^2
	Доза на 1 прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на 1 прийом, мг	Доза на 1 прийом, мг
<1,26	1500	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	3	1300	800
1,39-1,52	1800	2	3	1450	950
1,53-1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	1	5	2000	1300
>2,19	2800	2	5	2150	1450

*відповідно до загальних критеріїв токсичності Групи клінічних випробувань Національного інституту раку Канади (NДIC CTG) (версія 1) або Загальних критеріїв термінології щодо побічних ефектів (CTCAE) Програми оцінки терапії раку, Національний інститут раку США, версія 4.0. Щодо долонно-підошовного синдрому та гіпербілірубінемії див. розділ 4.4.

Гематологічна токсичність

Пацієнтів з вихідним рівнем нейтрофілів <1,5 x 10^9/л та/або тромбоцитів <100 x 10^9/л не слід лікувати капецитабіном. Якщо не заплановані лабораторні аналізи демонструють, що піл час курсу лікування рівень нейтрофілів впав нижче 1,0 x 10^9/л або рівень тромбоцитів

нижче 75 х 10^9/л, лікування капецитабіном слід перервати.

Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується у вигляді 3-тижневого курсу у комбінації з іншими лікарськими засобами
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується у вигляді 3-тижневого курсу у комбінації з іншими лікарськими засобами, мають здійснюватися відповідно до Таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідних Коротких характеристик лікарського засобу іншого лікарського засобу(-ів).

На початку курсу лікування, якщо показано відкладення лікування у зв'язку з капецитабіном або іншим лікарським засобом(-ами), тоді застосування всієї терапії слід відкласти, поки не будуть виконані вимоги щодо початку прийому всі лікарських засобів.

Під час курсу лікування щодо токсичностей, які лікар вважає не пов'язаними з капецитабіном, прийом капецитабіну слід продовжувати, а дозу іншого лікарського засобу відкоригувати відповідно до належної інформації Інструкції щодо застосування лікарського засобу.

Якщо інший лікарський засіб(-и) мають бути відмінені постійно, лікування капецитабіном можна відновити, коли дотримуються вимоги щодо відновлення лікування капецитабіном.

Указані рекомендації стосуються всіх показань для застосування та всіх груп пацієнтів.
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін постійно використовується у комбінації з іншими лікарськими засобами
Модифікації дози у зв'язку з токсичністю, коли капецитабін використовується постійно у комбінації з іншими лікарськими засобами, мають здійснюватися відповідно до Таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідних Коротких характеристик лікарського засобу іншого лікарського засобу(-ів).

Коригування дози в особливих групах пацієнтів

Печінкова недостатність
Дані щодо безпеки та ефективності у пацієнтів з печінковою недостатністю недостатні для надання рекомендацій з приводу коригування дози. Немає жодної інформації щодо печінкової недостатності внаслідок цирозу чи гепатиту.

Ниркова недостатність
Капецитабін протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хвил. [за Кокрофтом-Голтом] на вихідному рівні). Частота виникнення побічних реакцій ступеня 3 або 4 у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-50 мл/хвил. на вихідному рівні) підвищувалась у порівнянні з загальною популяцією. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю на вихідному рівні рекомендовано зниження дози до 75% для початкової дози у 1250 мг/$м^2$. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю на вихідному рівні не потрбіне жодне коригування дози для початкової дози 1000 мг/$м^2$. У пацієнтів з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 51-80 мл/хвил. на вихідному рівні) не рекомендовано жодного коригування початкової дози. При виникненні побічних явищ II, III чи IV ступеня рекомендований ретельний моніторинг, негайна відміна лікування та зміна дози відповідно до таблиці 3. Якщо розрахований кліренс креатиніну протягом лікування знижується до значення нижче 30 мл/хвил., прийом препарату Капецитабін Аккорд слід припинити. Такі рекомендації з коригування дози у зв'язку з нирковою недостатністю застосовуються як до монотерапії, так

і до комбінованого застосування (див. також розділ "Пацієнти літнього віку" нижче).

Пацієнти літнього віку
Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих віком понад 60 років явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодих пацієнтів.
При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, включаючи ті, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку. Рекомендований ретельний моніторинг пацієнтів віком ≥60 років.
При лікуванні капецитабіном у комбінації з. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні капецитабіном та доцетакселом. Розрахунки наведено у таблиці 2.
При лікуванні Капецибексом 500 у комбінації з іринотеканом для хворих віком понад 65 років рекомендується зменшити початкову дозу Капецибексу 500 до 800 мг/м2 двічі на добу.
- *У комбінації з доцетакселом*: у хворих віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій, повязаних з лікуванням та серйозних небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності (див. розділ 5.1). Пацієнтам віком від 60 років і більше рекомендується зменшити початкову дозу Капецибексу 500 до 75 % (950 мг/м2 двічі на добу). Якщо у пацієнтів ≥60 років, які лікувалися початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом не спостерігається жодної токсичності, дозу капецитабіну можна обережно підняти до 1250 мг/м^2 двічі на добу.

Діти
Не застосовується відповідного використання капецитабіну у дітей за показаннямирак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунку та рак молочної залози.

Спосіб застосування
Капецитабін Аккорд Таблетки ковтають з достатньою кількістю води через 30 хвилин після їжі.

4.3.Протипоказання

- Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином.
- Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, переліченого у розділі 6.1, або фторурацилу.
- У пацієнтів з відомою повною відсутністю активності дигідропіримідиндегідрогенази (див. розділ 4.4).
- Вагітність та годування груддю.
- Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Одночасний прийом соривудину або його структурних аналогів типу бривудину (див. розділ 4.5).
- Протипоказання для застосування будь-якого лікарського засобу, що застосовують в комбінації.

4.4 Особливі застереження щодо використання

Токсична дія, що залежить від дози
Токсична дія, що залежить від дози, включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит,

долонно-підошовний синдром (синоніми: долонно-підошовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією). Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея

Хворих з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. За показанням якомога раніше рекомендується призначати стандартні протидіарейні препарати (наприклад лоперамід). Діарея II ступеня за критеріями Національного інституту раку Канади (NДІС CTC, версія 2) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4-6 разів на добу чи дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7-9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція; діарея IV ступеня – як збільшення кількості дефекацій ≥ 10/добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ 4.2).

Зневоднення

Необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинутись у хворих з анорексією, астенією, нудотою, блюванням чи діареєю. Зневоднення може викликати гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з попередньо існуючим погіршенням функції нирок або коли капецитабін приймається водночас з відомими нефротоксичними ефектами засобами. Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення може бути потенційно летальною. При появі дегідратації II ступеня (або вище) лікування капецитабіном необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції/контролі причин преципітації. Корекція дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводиться у разі необхідності (див. розділ 4.2).

Долонно-підошовний синдром

Долонно-підошовний синдром, також відомий як долонно-підошовна шкірна реакція або долонно-підошовна еритродизестезія або периферична еритема, спричинена хіміотерапією.

Долонно-підошовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підошов, дискомфортом.

Долонно-підошовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підошов; спричинений цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого.

Долонно-підошовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь та/або підошов та/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам здійснювати щоденну активність. Стійкий або тяжкий долонно-підошовний синдром (ступеня 2 та вище) може зрештою призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на можливість ідентифікації пацієнта. У разі появи долонно-підошовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити. Хворим, які одночасно отримують капецитабін і цисплатин, застосування вітаміну B6 (піридоксин) з метою симптоматичного чи вторинного профілактичного лікування долонно-підошовного синдрому не рекомендується, оскільки згідно опублікованих звітів це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Існують певні свідчення того, що декспантенол є ефективним для профілактики долонно-підошовного синдрому у пацієнтів, що лікуються препаратом Капецитабін

Аккорд.

Кардіотоксичність
Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ (включаючи подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомлялося про випадки серцевих аритмій (включаючи шлуночкову фібріляцію, піруетну тахікардію та брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні препарату пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність (див. розділ 4.8).

Гіпо- або гіперкальціємія
Під час лікування капецитабіном повідомлялося про випадки гіпо- або гіперкальціємії. Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з попередньо існуючою гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ 4.8).

Захворювання центральної або периферичної нервової системи
Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад, метастазами в головний мозок чи невропатією (див. розділ 4.8).

Цукровий діабет або порушення балансу електролітів
Слід дотримуватися обережності у пацієнтів з цукровим діабетом або порушеннями балансу електролітів, оскільки ці захворювання можуть посилюватися під час лікування капецитабіном.

Антикоагулянти – похідні кумарину
У ході дослідження взаємодії з використанням одноразової дози варфарину спостерігалося суттєве збільшення середньої величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) S-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, в результаті пригнічення капецитабіном ізоферменту системи цитохрому P450 2C9. Хворим, які одночасно приймають капецитабін і оральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення чи протромбіновий час) і підбирати відповідну дозу антикоагулянту (див. розділ 4.5).

Печінкова недостатність
У зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності для хворих з порушенням функції печінки застосування капецитабіну необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається підвищення рівня білірубіну більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід припинити. Лікування капецитабіном можна відновити при зниженні рівня білірубіну до ≤3.0 х ВМН і активності печінкових трансаміназ нижче ≤ 2.5 х ВМН.

Ниркова недостатність
Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у хворих з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) підвищена

порівняно з такою у загальній групі пацієнтів (див. розділs 4.2 and 4.3).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)
Іноді внаслідок дефіциту активності ДПД спостерігалася неочікувана тяжка токсичність (наприклад, стоматит, діарея, запалення слизових оболонок, нейтропенія та нейротоксичність), пов'язана з 5-фторурацилом (5-ФУ).
У пацієнтів з низькою активністю ДПД або відсутністю активності ДПД, ферменту, який бере участь у розщепленні фторурацилу, існує підвищений ризик виникнення тяжких, небезпечних для життя або летальних побічних реакцій, спричинених фторурацилом. Хоча дефіцит ДПД неможливо встановити точно, відомо, що у пацієнтів з певними гомозиготними або деякими комбінованими гетерозиготними мутаціями в генетичному локусі DPYD (наприклад, варіанти DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/HapB3), які можуть спричинити повну або практично повну відсутність ферментної активності ДПД (за визначенням лабораторних аналізів), спостерігається найвищий ризик небезпечної для життя або летальної токсичності, і таких пацієнтів не слід лікувати препаратом Капецитабін Аккорд (див. розділ 4.3). Для пацієнтів з повною відсутністю активності ДПД немає дози з доведеною безпекою.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/HapB3) продемонстрували підвищений ризик виникнення тяжкої токсичності при лікуванні капецитабіном.

Частота гетерозиготного генотипу DPYD*2A у гені DPYD у пацієнтів европеоїдної раси становить близько 1%, 1,1% для c.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів c.1236G>A/HapB3 та від 0,07 до 0,1% для c.1679T>G. Рекомендується генотипування для цих алелей з метоб визначення пацієнтів з підвищеним ризиком щодо виникнення тяжкої токсичностіу. Дані щодо частоти таких варіантів DPYD в інших групах пацієнтів, окрім європеоїдів, обмежені. Не можна виключати, що інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої токсичності.

Пацієнтів з частковим дефіцитом ДПД (зокрема з гетерозиготні мутації гена DPYD) і якщо вважають, що користь застосування препарату Капецитабін Аккорд переважає ризики (враховуючи доцільність призначення альтернативних режимів хіміотерапії не на основі фторпіримідину), слід лікувати з надзвичайною обережністю та проводити частий моніторинг із корекцією дози залежно від токсичності. Зниження початкової дози у таких пацієнтів можна розглянути з метою уникнення серйозної токсичності. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати певну дозу пацієнтам з частковою активністю ДПД за результатами проведення специфічного тесту. Були повідомлення про те, що варіанти DPYD*2A, c.1679T>G призводять до більшого зниження ферментної активності, ніж інші варіанти з підвищеним ризиком побічних ефектів. Наслідки зниження дози для ефективності на сьогодняшній день невизначені. Тому за відсутності серйозної токсичності дозу можна підвищити за умови ретельного стеження за станом пацієнта.
Пацієнти, у кого результат щодо вищеозначених алелей виявився негативним, все ще мають ризик виникнення тяжких побічних реакцій.

У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, а також тих пацієнтів, які мали негативний результат щодо певних варіантів *DPYD,* можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ 4.9). У разі гострої токсичності II-IV ступеня лікування слід негайно відмінити. Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування, базуючись на клінічній оцінці виникнення, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

Офтальмологічні ускладнення

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

Тяжкі шкірні реакції
Лікування капецитабіном може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування Капецитабіну у пацієнтів, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

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

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій

Дослідження взаємодії виконувались лише у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Субстрати цитохрому P450 2C9
Окрім варфарину не проводилось жодних досліджень взаємодії між капецитабіном та іншими субстратами CYP2C9. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні капецитабіну із субстратами 2C9 (наприклад, фенітоїн). Також див. щодо взаємодії з антикоагулянтами кумаринового ряду нижче та розділ 4.4.

Антикоагулянти кумаринового ряду
Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і/або виникнення кровотечю Такі реакції виникали через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, і в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування капецитабіном. У ході клінічного фармакокінетичного дослідження взаємодії після одноразового введення варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном призводило до збільшення AUC S-варфарину на 57 % і МНВ на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і антикоагулянти - похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНВ чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта відповідно.

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

Фолінова кислота/фолієва кислота
Дослідження комбінації капецитабіну та фолінової кислоти показало, що фолінова кислота не має значного впливу на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів.

Проте, фолінова кислота має вплив на фармакодинаміку капецитабіну та її токсичність може бути підсилена фолінової кислотою: максимальна переносима доза (МПД) капецитабіну у монотерапії з використанням переривчастої схеми становить 3000 мг/м^2 на добу, тоді як при прийомі капецитабіну у комбінації з фоліновою кислотою (30 мг перорально двічі на добу) вона становила лише 2000 мг/м^2 на добу. Підвищена токсичність може виникати при переході від лікування 5-ФУ/ЛВ на капецитабін. Це також може бути відповідним у випадку додавання фолієвою кислоти при дефіциті фолатів через подібність фолінової кислоти та фолієвої кислоти.

Соривудин та аналоги

Описано клінічно значущу взаємодію між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином.

Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому капецитабін не можна одночасно застосовувати із соривудином або його структурними аналогами на зразок бривудину (див. розділ 4.3). Період між початком лікування капецитабіном та закінченням лікування соривудином або його структурними аналогами, такими як бривудин, повинен становити щонайменше 4 тижні.

Антациди

Вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику капецитабіну вивчався. Відзначено незначне зростання плазмових концентрацій капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБА) капецитабіну вони не впливають.

Алопуринол

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

Інтерферон альфа

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

Променева терапія

Максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м^2 на добу, тоді як при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м^2 на добу при безперервному курсі променевої терапії чи щоденному 6-тижневому курсі променевої терапії у період з понеділка по п'ятницю.

Оксаліплатин

При комбінованому застосуванні капецитабіну і оксаліплатину з чи без бевацизумабу не відзначено клінічно значущої різниці в експозиції капецитабіну чи його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

Бевацизумаб

Не відзначено клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів у пристуності оксаліплатину.

Взаємодія з продуктами харчування

Під час усіх клінічних досліджень пацієнти були проінструктовані про прийом

капецитабіну протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні капецитабіну з їжею, рекомендується приймати капецитабін з їжею. Прийом з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування капецитабіну (див. розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Жінки репродуктивного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок
Жінкам репродуктивного віку слід радити уникати вагітності під час прийому капецитабіну. Якщо пацієнтка вагітніє під час лікування капецитабіном, їй слід пояснити потенційну небезпеку для плоду. Під час лікування слід застосовувати ефективні методи контрацепції.

Вагітність
Застосування капецитабіну вагітним не вивчалося, однак, можна припустити, що застосування капецитабіну вагітним може бути шкідливим для плода. Під час досліджень репродуктивної токсичності у тварин капецитабін спричиняв ембріолетальність та тератогенність. Ці результати є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. Капецитабін протипоказаний під час вагітності.

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

Фертильність
Даних щодо впливу капецитабіну на фертильність немає. Базові дослідження капецитабіну включали жінок репродуктивного віку та чоловіків лише за умови їх згоди на використання прийнятного методу контролю народжуваності з метою уникнення вагітності під час дослідження і протягом обгрунтованого подальшого періоду. У дослідженнях на тваринах спостерігалися ефекти для фертильності (див. розділ 5.3).

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами
Капецитабін має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Капецитабін може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

4.8 Побічні ефекти

Короткий огляд профілю безпеки

Загальний профіль безпеки капецитабіну базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування капецитабіном у режимі монотерапії чи в комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування. Профіль безпеки монотерапії капецитабіном при метастазуючому раку молочної залози, метастазуючому колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним. Див. розділ 5.1 щодо детальної інформації про великі дослідження, включаючи розробку дослідження та основні результати ефективності.

Найбільш частими та/чи клінічно значущими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (особливо діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підошовний синдром (долонно-підошовна еритродизестезія), слабкість, астенія, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, які були отримані у ході клінічних досліджень монотерапії капецитабіном, перелічено у Таблиці 5, а щодо застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних комбінацій, у Таблиці 6. Для визначення частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до <1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до<1/100), рідкі (від ≥ 1/10,000 до < 1/1,000) та дуже рідкі (< 1/10,000). В межах кожної групи частоти ПР представлено у порядку зниження серйозності seriousness.

Монотерапія Капецитабіном

У Таблиці 5 перелічено ПР, пов'язані з використанням капецитабіну у монотерапії на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки з трьох великих досліджень, що включали понад 1900 пацієнтів (дослідження M66001, SO14695, та SO14796). ПР було додано до відповідних груп частоти згідно з загальною кількістю випадків з об'єднаного аналізу.

Таблиця 5 Короткий огляд повідомлених пов'язаних ПР у пацієнтів, які лікувалися капецитабіном у монотерапії

Системно-органний клас	**Дуже часто** ***Всі ступені***	**Часто** ***Всі ступені***	**Нечасто** ***Тяжкі та/або загрозливі для життя (ступінь 3-4) або такі, що вважаються медично відповідними***	**Рідко/Дуже рідко (Пост-маркетинговий досвід)**
Інфекції та інвазії	-	Вірусна герпесна інфекція, назофарингіт, інфекція нижніх дихальних шляхів	Сепсис, інфекція сечовивідних шляхів, целюліт (запалення пухкої клітковини), тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибкова інфекція, інфекція, абсцес зубів	
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення	-	-	Ліпома	

З боку системи крові та лімфатичної системи	-	Нейтропенія, анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО)/подовження протромбінового часу	
Порушення іммунної системи	-	-	Гіперчутливість	
Порушення метаболізму та харчування	Анорексія	Зневоднення, зниження маси тіла	Цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, гіпертригліцеридемія	
Психічні порушення	-	Безсоння, депресія	сплутаність свідомості, панічна атака, депресивний настрій, зниження лібідо	
Порушення нервової системи	-	Головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку	Афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади балансу, чутливі розлади, периферична невропатія	Токсична лейкоенце фалопатія (дуже рідко)
Порушення з боку органу зору	-	Сльозотеча, кон'юнктивіт, подразнення органів зору	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз сльозної протоки (рідко), порушення з боку рогівки (рідко), кератит (рідко), точковий кератит (рідко)

Порушення з боку органу слуху та рівноваги	-	-	Вертиго, біль у вусі	
Порушення з боку серця	-	-	Нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття	Шлуночкова фібріляція (рідко), подовження інтервалу QT (рідко), піруетна тахікардія (рідко), брадикардія (рідко) вазоспазм (рідко)

Порушення з боку судинної системи	-	Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, приливи, периферичне відчуття холоду	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	-	Задишка, носові кровотечі, кашель, ринорея	легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі	Шлунково-кишкові кровотечі, запори, біль у верхніх відділах живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті	кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижніх відділах живота; езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях	

Порушення з боку жовчовивідних шляхів	-	Гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), холестатичний гепатит (рідко)
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	долонно-підошовний синдром **	Висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів	Утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, зворотний променевий синдром	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) (див. розділ 4.4.)
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	-	Біль у кінцівках, біль у спині, артралгія	Набряк суглобів, біль у кістках, біль обличчя, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	-	-	Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	-	-	Вагінальні кровотечі	
Загальні розлади та у місці введення	Слабкість, астенія	Підвищення температури, загальмованість, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці	Набряк, озноб, грипоподібні симптоми, підвищення температури	

** На основі пост-маркетингового досвіду стійка або тяжка долонно-підошовна еритродизестезія може зрештою призводити до втрати відбитків

пальців (див. розділ 4.4)

Капецитабін у комбінованій терапії

У Таблиці 6 перелічено ПР, пов'язані з використанням капецитабін у комбінації з різними хіміотерапевтичними схемами за різними показаннями на основі даних з безпеки від понад 3000 пацієнтів. ПР додані до відповідної групи частоти (дуже часто або часто) відповідно до найвищої кількості випадків, що спотсерігалися у будь-якому великому клінічному випробуванні і їх було додано лише, коли їх спостерігали **додатково до** тих ефектів, що було виявлено при лікуванні капецитабіном у монотерапії або **із вищою частотою** порівняно з капецитабіном у монотерапії (див. Таблицю 5). Нечасті ПР, повідомлені щодо капецитабіну у комбінованій терапії, відповідають тим, що були повідомлені щодо капецитабіну у монотерапії або повідомлені у монотерапії комбінованим лікарським засобом (у літературі та/або відповідній Короткій характеристиці лікарського засобу).

Деякі з ПР є реакціями, що широко спостерігаються при використанні комбінованого лікарського засобу (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при використанні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія при використанні бевацизумабу); проте, не можна виключати посилення внаслідок терапії капецитабіном.

Таблиця 6 Короткий огляд ПР, повідомлених у пацієнтів, які лікувалися капецитабіном у комбінації **додатково до** тих, що спостерігали при монотерапії капецитабіном або із **вищою частотою** порівняно з монотерапією капецитабіном

Органно-системний клас	**Дуже часто** ***Всі ступені***	**Часто** ***Всі ступені***	**Рідко/Дуже рідко (Пост-маркетинговий досвід)**
Інфекції та інвазії	-	Herpes zoster, інфекція сечовивідної системи, оральний кандидоз, інфекція верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, Інфекція, герпес ротової порожнини	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	+нейтропенія, +лейкопенія, +Анемія, +нейтропенічна лихоманка	Пригнічення діяльності спинного мозку, +фебрильна нейтропенія	
Порушення з боку імунної системи	-	Гіперчутливітсь	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальциємія, гіперглікемія	
Психічні порушення	-	Порушення сну, тривожність	

Порушення з боку нервової системи	Парестезія, дизестезія, периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія, головний біль	Нейротоксичність, тремор, невралгія, реакція гіперчутливості, гіпестезія	
Порушення з боку органу зору	Підвищена сльозотеча	Порушення зору, сухість ока, біль в оці, погіршення зору, затуманеність зору	
Порушення з боку органу слуху та рівноваги	-	Тинітус, гіпоакузія	
Порушення з боку серця	-	Фібріляція передсердь, ішемія серця/інфакт	
Порушення з боку судинної системи	Набряк нижньої кінцівки, артеріальна гіпертензія, емболія та тромбоз	Почервоніння, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, приливи, флебіт	
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Біль у горлі, дищестезія глотки	Гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія	
Порушення з боку травного тракту	Закреп, диспепсія	Кровотеча у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, виразки у роті, гастрит	
		Здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія у роті, парестезія у роті, гіпостезія у роті, дискомфорт у животі	
Порушення з боку сечовивідних шляхів	-	Відхилення у функції печінки	

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Алопеція, порушення у структурі нігтів	Гіпергідроз, еритематозний висип, кропив'янка, нічний піт	
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівці	Біль у челюсті, м'язові спазми, тризм, м'язова слабкість	
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	-	Гематурія, протеїнурія, зниження ниркового кліренсу, дизурія	Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (рідко)
Загальні порушення та у місці введення	Пірексія, слабкість, +летаргія, непереносимість температури	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівці, біль, озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром, +жар, реакція, пов'язана з інфузією, реакція у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції	
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	-	Забій	

+

Для кожного терміну частота основана на ПР всіх ступенів. Для термінів, позначених "+", частота визначена на основі ПР ступеня 3-4. ПР додаються відповідно до найвищої частоти, що спостерігалася у будь-якому великому випробуванні комбінацій.

Опис окремих побічних реакцій

Долонно-підошовний синдром (ДПС) (див. розділ 4.4)

При застосуванні капецитабіну у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу протягом днів 1-14 кожні 3 тижні долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості в дослідженнях монотерапії (ад'ювантна терапія раку ободової кишки, лікування метастазуючого колоректального раку, лікування раку молочної залози) реєструвався у 53-60 % пацієнтів та у 63 % хворих із метастазуючим раком молочної залози у групі лікування капецитабіном/доцетакселом. При застосуванні капецитабіну в дозі 1000 мг/м^2 двічі на добу протягом днів 1-14 кожні 3 тижні долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості спостерігався у 22-30 % хворих, які отримували комбіноване лікування з капецитабіном.

За мета-аналізом 14 клінічних випробувань з даними від понад 4700 пацієнтів долонно-підошовний синдром усіх ступенів тяжкості при застосуванні капецитабіну у режимі монотерапії або комбінованого лікування з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування (рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка, рак молочної залози) виникав у 2066 (43 %) хворих у середньому через 239 днів [95% ДІ, 201, 288] після початку лікування капецитабіном. У всіх дослідженнях комбінованого застосування з підвищеним ризиком розвитку долонно-підошовного синдрому

статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1 *кг), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея (див. розділ 4.4)
Капецитабін може провокувати виникнення діареї, яка спостерігалася у 50% пацієнтів.

За результатами мета-аналізу 14 клінічних досліджень з даним від понад 4700 пацієнтів, з підвищеним ризиком розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать. Зі зниженням ризику розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані такі коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1 *кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність (див. розділ 4.4)
Окрім побічних реакцій, описаних у таблицях 4 та 5, були зареєстровані такі побічні реакції з частотою менше 0,1%, пов'язані з монотерапією капецитабіном на основі об'єднаного аналізу з клінічних даних з безпеки з 7 клінічних випробувань за участі 949 пацієнтів (2 – фази III та 5 – фази II щодо лікування метастатичного колоректального раку та метастатичного раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, раптова смерть.

Енцефалопатія
Окрім побічних реакцій, описаних у таблицях 4 та 5, та на основі об'єднаного аналізу вище з клінічних даних з безпеки, з використанням капецитабіну у монотерапії також було пов'язано виникнення енцефалопатії з частотою менше ніж 0,1%.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (див. розділ 4.2)
Аналіз даних з безпеки у пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій III та IV ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з таким у пацієнтів віком <60 років. Більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій спостерігалось у більшої кількості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом порівняно з пацієнтами віком <60 років.

Результати мета-аналізу з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які лікувалися капецитабіном, показали, що у всіх дослідженнях комбінованого застосування з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігалося статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підошовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать
Результати мета-аналізу з 14 клінічних випробувань з даних від понад 4700 пацієнтів, які лікувалися капецитабіном, показали, що у всіх дослідженнях комбінованого застосування жіноча стать була статистично значуще більше пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підошовного синдрому та діареї, а також зниження ризику

розвитку нейтропенії.

Пацієнти з нирковою недостатністю (див. розділ 4.2, 4.4 та 5.2):
Аналіз даних з безпеки у хворих з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію капецитабіном (з приводу колоректального раку), спостерігалося підвищення частоти побічних реакцій III і IV ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з хворими з нормальною функцією нирок (36 % (n=268) – у хворих без порушення функції нирок проти 41 % (n=257) – у хворих з нирковою недостатністю легкого ступеня та 54 % (n=59) - у хворих з помірною нирковою недостатністю) (див. розділ 5.2). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно та частіше спостерігалася передчасна відміна лікування (у 21% хворих під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у хворих з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарськог засобу є важливим. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Професіоали у сфері охорони здоров'я запрошуються повідомляти про будь-які підозрбвані побічні реакції через національну систему повідомлень, вказану у Додатку V.

4.9 Передозування

Проявами гострого передозування є: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку. Медичне ведення передозування має включати звичайні терапевтичні та підтримуючі заходи, спрямовані на коригування наявних клінічних проявів та попередження їх можливих ускладнень.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.8 Фармакодинамічні характеристики

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти, аналоги пирімідинів, код АТХ: L01BC06

Капецитабін – похідне фторпіримідину карбамату, оральний цитостатик, який активується у тканині пухлини і чинить на неї селективну цитотоксичну дію. Сам капецитабін не чинить цитотоксичної дії, однак перетворюється у цитотоксичну сполуку – фторурацил (5-ФУ). Капецитабін активується через кілька кроків ферментоутворення (див. розділ 5.2). Фермент, задіяний до остаточного перетворення у 5-ФУ тимідинфосфорилаза, знайдений у тканинах пухлини, але також і в нормальних тканинах, хоча зазвичай у менших рівнях. На моделях ксенотрансплантату раку людини капецитабін продемонстрував синергетичний ефект у комбінації з доцетакселом, що може бути пов'язано з активацією тимідинфосфорилази доцетакселом.

Існують свідчення того, що метаболізм 5-ФУ в анаболічному шляху блокує реакцію метилювання дезоксиуридилової кислоти в тимідилову кислоту, таким чином втручаючись у синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Утворення 5-ФУ також призводить до пригнічення РНК та синтезу білків. Оскільки ДНК та РНК є суттєво

важливими для поділу та росту клітини, ефект 5-ФУ може створювати дефіцит тімілину, що провокує незбалансований ріст та загибель клітини1. Вплив депривації ДНК та РНК є найбільш помітними для клітин, що проліферують швидше і які метаболізують 5-ФУ із більшою швидкістю.

Рак ободової кишки та колоректальний рак

Монотерапія капецитабіном в ад'ювантній терапії раку ободової кишки

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III у пацієнтів з раком ободової кишки стадії III (С за Дьюком) підтримують застосування капецитабіну для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком ободової кишки (Дослідження XACT; M66001). У цьому випробуванні 1987 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною перевою в 1 тиждень та за схемою 3-тижневих курсів протягом 24 тижнів) або групи лікування 5-ФУ та лейковорином (схема клінінки Майо: лейковорин 20 мг/м^2 внутрішньовенно з наступною 425 мг/м^2 внутрішньовенною болюсною ін'єкцією 5-ФУ, у дні 1 - 5, кожні 28 днів протягом 24 тижнів). Капецитабін був принаймні еквівалентним 5-ФУ/ЛВ внутрішньовенноу виживанні без рецидивів у популяції за протоколом (відношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0.80-1.06). У всій рандомізованій популяції випробування щодо розбіжностей між групою капецитабіну проти 5-ФУ/ЛВ у виживанні без рецидивів та загальному виживанні показали відношення ризиків 0,88 (95% ДІ 0,77 – 1,01; p = 0,068) та 0,86 (95% ДІ 0.74 – 1.01; p = 0.060) відповідноу. Середня тривалість наступного контролю на час аналізу склала 6,9 років. У попередньо запланованому багатофмкторному аналізі Кокса було продемонстровано перевагу капецитабіну у порівняння з 5-ФУ/ЛВ болюсно. Наступні фактори були попередньо визначені у плані статистичного аналізу для включення до моделі: вік, час від хірургічного втручання до рандомізації, стать, рівні РЕА на вихідному рівні, лімфатичні вузли на вихідному рівні та країна. У всій рандомізованій популяції капецитабін продемонстрував перевагу над 5-ФУ/ЛВ щодо виживання без рецидивів (відношення ризиків 0,849; 95% ДІ 0,739 – 0,976; p = 0.0212), а також загального виживання (відношення ризиків 0,828; 95% ДІ 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

Комбінована терапія в ад'ювантній терапії раку ободової кишки

Дані з одного багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази 3 у пацієнтів з раком ободової кишки стадії III (С за Дьюком) підтримує використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином (XELOX) для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком ободової кишки (дослідження NO16968). У цьому випробуванні 944 пацієнтів були рандомізовані до групи лікування капецитабін у вигляді 3-тижневих курсів протягом 24 тижнів (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною а 1-тижневою перервою) у комбінації з оксаліплатином (130 мг/м^2 внутрішньовенна інфузія протягом 2 годин у день 1 кожні 3 тижнів); 942 пацієнтів були рандомізовані до групи 5-ФУ та лейковорин болюсно. У первинному аналізі щодо ДПС в групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліжуваного препарату» , XELOX показав значну перевагу відносно 5-ФУ/ЛВ (ВР=0,80, 95% ДІ=[0,69; 0,93]; p=0,0045). 3-річний рівнь ДПС склав 71% для XELOX проти 67% для 5-ФУ/ЛВ. Аналіз щодо вторинної кінцевої точки RFS підтримує такі результати з ВР 0,78 (95% ДІ=[0,67; 0,92]; p=0,0024) для групи XELOX проти 5-ФУ/ЛВ. XELOX продемонструвала тенденцію щодо вищого ЗВ з ВР у 0,87 (95% ДІ=[0,72; 1,05]; p=0,1486), що транслюється у 13% зниження ризику смерті. 5-річний рівень ЗВ склав 78% для групи XELOX проти 74% для 5-ФУ/ЛВ. Дані з ефективності базуються на медіанному часі спостереження у 59 місяців для ЗВ та 57 місяців для ДПС. Коефіцієнт відміни через виникнення побічних ефектів був вищим у групі комбінованої терапії

XELOX (21 %) у порівнянні з групою монотерапії 5-ФУ/ЛВ (9 %) в групі «всі рандомізовані пацієнти, які отримали принаймні одну дозу досліжуваного препарату» .

Монотерапія капецитабіном при метатстатичному колоректальному раку

Дані з двох ідентично розроблених, багатофокусних, рандомізованих, контрольованих клінічних випробувань фази III (SO14695; SO14796) підтримуюють використання капецитабіну для лікування метастатичного колоректального раку першої лінії. У цих випробуваннях 603 пацієнтів було рандомізованодо групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою та у вигляді 3-тижненвих курсів). 604 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування 5-ФУ та лейковорином (схема клініки Майо: 20 мг/м^2 лейковорину внутрішньовенно з наступною внутрішньовенною болюсною ін'єкцією 425 мг/м^2 s 5-ФУ, у дні 1 - 5, кожні 28 днів). Загальні об'єктивні рівні відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) склали 25,7% (капецитабін) проти 16,7% (Схема клініки Майо); p <0.0002. Медіанний час до прогресування хвороби склав 140 днів (капецитабін) проти 144 днів (Схема клініки Майо). Медіанне виживання склало 392 днів (капецитабін) проти 391 днів (Схема клініки Майо). На сьогоднішній день немає даних для порівняння застосування монотерапіїі капецитабіном для лікування колоректального раку з комбігаційними схемами першої лінії.

Комбінована терапія першої лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16966) підтримують використання капецитабіну у комбінації з оксаліплатином або у комбінації з оксаліплатином та and бевацизумабом для терапії першої лінії метастатичного колоректального раку. Дослідження містило дві частини: первинна 2-групова частина, в якій 634 пацієнтів було рандомізовано до двох різних груп лікування, включаючи XELOX або FOLFOX-4, та наступна 2x2 факторна частина, в якій 1401 пацієнтів було рандомізовано до чотирьох різних груп лікування, включаючи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб, та FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Див. Таблицю 7 для схем лікування.

Таблиця 7 Схеми лікування у дослідженні NO16966 (метастатичного колоректального раку)

	Лікування	**Початкова доза**	**Схема**
FOLFOX-4 або FOLFOX-4 + Бевацизумаб	Оксаліплатин	85 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у День 1, кожні 2 тижні
	Лейковорин	200 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Лейковорин у Дні 1 та 2, кожні 2 тижні
	5-фторурацил	400 мг/м^2 внутрішньовенно болюсна ін'єкція, з наступною 600 мг/ м^2 внутрішньовенно 22 год	5-фторурацил внутрішньовенно болюсно/інфузія, кожні Дні 1 та 2, кожні 2 тижні

	Плацебо або Бевацизумаб	5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хвил	День 1, до FOLFOX-4, кожні 2 тижні
XELOX або XELOX+	Оксаліплатин	130 мг/м^2 внутрішньовенно 2 год	Оксаліплатин у День 1, кожні 3 тижні капецитабін перорально двічі на добу для 2 тижнів
	капецитабін	1000 мг/м^2 перорально	

Бевацизумаб		Двічі на добу	(з наступною 1 week off- лікування)
	Плацебо або Бевацизумаб	7.5 мг/кг внутрішньовенно 30-90 хвил	День1, до XELOX, кожні 3 тижні
5-Фторурацил: внутрішньовенна болюсна ін'єкція відразу після лейковорину			

Не менша ефективність груп, що містили XELOX у порівнянні з групами, що містили FOLFOX-4 у загальному порівнянні була продемонстрована з огляду на Виживання без прогресування хвороби у популяції пацієнтів, що задовольняли китерії участі у дослідженні та у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» (див. Таблицю 8). Результати вказують, що група XELOX еквівалентна групі FOLFOX-4 з точки зору загального виживання (див. Таблицю 8). Порівняння групи XELOX плюс бевацизумаб проти FOLFOX-4 плюс бевацизумаб було метою дослідницького аналізу, визначеного попередньо. У цьому порівнянні лікування в підгрупі XELOX плюс бевацизумаб було аналогічним у порівнянні з to FOLFOX-4 плюс бевацизумаб з точки зору Виживання без прогресування хвороби (відношення ризиків 1,01; 97,5% ДІ 0,84 – 1,22). Медіанний час наступного контролю на момент первинних аналізів у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склав 1,5 роки; дані з аналізів додаткового наступного 1 року контролю також включено до Таблиці 8. Проте, аналіз ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ при лікуванні не підтвердив результати загального ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ та аналіз ЗВ: відношення ризиків у групі XELOX проти FOLFOX-4 склало 1,24 при 97,5% ДІ 1,07 – 1,44. Хоча аналіз чутливості демонструє, що різниці за схемами лікування та часом оцінки пухлин впливають на аналіз ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ при лікуванні, повноцінне пояснення для цього результату ще не виявлено.

Таблиця 8 Ключові результати фефктивності для аналізу не меншої ефективності у Дослідженні NO16966

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	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)**	
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**ВР (97,5% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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 НАСТУПНОГО КОНТРОЛЮ			
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**ВР (97,5% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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= популяція пацієнтів, що задовольняють критерії участі в дослідженні; **ITT=група «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату».

У рандомізованому, контрольованому дослідженні фази III (CAIRO) було досліджено ефект застосування капецитабіну у початковій дозі 1000 мг/м^2 протягом 2 тижнів кожні 3 тижні у комбінації з іринотеканом для терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів було рандомізовано для отримнаня або поступового лікування (n=410), або лікування у комбінації (n=410). Поступове лікування складалося з

терапії першої лінії капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів), другої лінії - іринотеканом (350 мг/м^2 у День 1) та третьої лінії - капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) з оксаліплатином (130 мг/м^2 у День 1). Комбіноване лікування складалося з терапії першої лінії капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) у комбінації з іринотеканом (250 мг /м^2 у День 1) (XELIRI) та другої лінії - капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів) плюс оксаліплатин (130 мг/м2 у День 1). Всі курси лікування приймалися з інтервалами у 3 тижні. У лікуванні першої лінії медіанне виживання без прогресування хвороби у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склало 5,8 місяців (95%ДІ 5,1 – 6,2 місяців)
для групи монотерапії капецитабіном та 7,8 місяців (95%ДІ 7,0 – 8,3 місяців; p=0,0002) для XELIRI. Проте, це було пов'язано з підвищенням випадків шлунково-кишкової токсичності та нейтропенії під час терапії першої лінії XELIRI (26% та 11% для XELIRI та капецитабіну першої лінії відповідно).

Група XELIRI була порівняна з групою 5-ФУ + іринотекан (FOLFIRI) у трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Схеми XELIRI включали капецитабін 1000 мг/м^2 двічі на добу у дні 1 - 14 тритижневого курсу у комбінації з іринотеканом 250 мг/м^2 у День 1. У найбільшому дослідженні (BICC-C), пацієнтів було рандомізовано для отримання або відкритого FOLFIRI (n=144), болюсно 5-ФУ (mIFL) (n=145), або XELIRI (n=141) і вони були додатково рандомізовані для отримання або подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіанне ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ склало 7,6 місяців для FOLFIRI, 5,9 місяців для mIFL (p=0,004) для порівняння з FOLFIRI), та 5,8 місяців для XELIRI (p=0.015). Медіанне ЗВ склало 23,1 місяці для FOLFIRI, 17,6 місяців для mIFL (p=0.09) та 18,9 місяців для XELIRI (p=0.27). Пацієнт, яких лікували XELIRI, відчували надмірну шлунково-кишкову токсичність у порівнянні з групою FOLFIRI (діарея 48% та 14% для XELIRI і FOLFIRI відповідно).

У дослідженні EORTC пацієнтів було рандомізовано для отримання або відкритого

FOLFIRI (n=41), або XELIRI (n=44) з додатковою рандомізацією або дот групи подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіанний час ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ та загального виживання (ЗВ) був короткшим для XELIRI проти FOLFIRI (ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ 5,9 проти 9,6 місяців та ЗВ 14,8 проти 19,9 місяців), крім того, булт повідомлені надмірні показники виникнення діареї у пацієнтів, які отримували схему XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).
У дослідженні, опублікованому Скоф та ін., пацієнтів було рандомізовано для отримання або FOLFIRI, або XELIRI .
Загальна частота відповіді склала 49% у групі XELIRI та 48% у групі FOLFIRI (p=0,76). Наприкінці лікування 37% of пацієнтів у групі XELIRI та 26% of пацієнтів у групі FOLFIRI не мали ознак хвороби (p=0,56). Токсичність була аналогічною між групами лікуванняs за винятком нейтропенії, що була повідомлена частіше у пацієнтів, які лікувалися у групі FOLFIRI.

Монтаньяні та ін. використали результати з вищеозначених трьох досліджень для надання загального аналізу рандомізованих досліджень, що порівняювали схеми лікування FOLFIRI та XELIRI для лікування метастатичного колоректального раку. Значне зниження ризику прогресування було пов'язано з FOLFIRI (ВР, 0,76; 95%ДІ, 0,62-0,95; P <0,01), результат частково пов'язаний з поганою переносимістю викорситаної схеми XELIRI.

Дані з рандомізованого клінічного дослідження (Суглакос та ін., 2012) порівнювали FOLFIRI + бевацизумаб з XELIRI + бевацизумаб і продемонстрували відсутність суттєвої різниці у ВИЖИВАННІ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ або ЗВ між схемами лікування. Пацієнтів було рандомізовано для отримання або FOLFIRI плюс бевацизумаб (група-А, n=167), або XELIRI плюс бевацизумаб (група-В, n-166). Для групи В схема XELIRI використовувала капецитабін 1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 14 днів +іринотекан 250 мг/м^2 у День 1. Медіанне виживання без прогресування хвороби (ВИЖИВАННЯ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ХВОРОБИ) склало
10,0 та 8,9 місяців; p=0,64, загальне виживання 25,7 та 27,5 місяців; p=0,55, а частота відповіді 45,5 та 39,8%; p=0,32 для FOLFIRI-Бев та XELIRI-Бев відповідно. Пацієнти, яких лікували XELIRI + бевацизумаб, повідомляли значно вищу частоту виникнення діареї, фебрильної нейтопенії та долонно-підошовних шкірних реакцій, ніж у пацієнтів, яких лікували FOLFIRI + бевацизумаб із значно більшим відкладенням лікування, зниженням доз та припиненням лікування.

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтримують використання капецитабіну у початковій дозі 800 мг/м^2 протягом 2 тижнів кожні 3 тижні у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом для терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 120 пацієнтів було рандомізовано для лікування за модифікованою схемою XELIRI з капецитабіном 800 мг/м^2 двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), іринотеканом (200 мг/м^2 у вигляді 30-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30 – 90-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) ; 127 пацієнтів було рандомізовано для лікування капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом двох тижнів з наступною 7-денною перервою), оксаліплатином (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30 – 90-хвилинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні). Після середньої тривалості нступного контролю дослідженної популяції у 26,2 місяців, частота відповіді на лікування показана нижче:

Таблиця 9 Ключові результати ефек ивності для дослідження AIO KRK

	XELOX + бевацизумаб (ITT: N=127)	Модифікована XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)	Відношення ризиків 95% ДІ Значення P
Виживання без прогресування хвороби через 6 місяців			
ITT 95% ДІ	76% 69 - 84%	84% 77 - 90%	-
Медіанне виживання без прогресування			
ITT 95% ДІ	10,4 місяців 9,0 – 12,0	12,1 місяців 10,8 – 13,2	0,93 0,82 – 1,07 P=0,30
Медіанне загальне виживання			
ITT 95% ДІ	24,4 місяців 19,3 – 30,7	25,5 місяців 21,0 – 31,0	0,90 0,68 – 1,19 P=0,45

Комбінована терапія у терапії другої лінії метастатичного колоректального раку

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16967) підтримують використання капецитабін у комбінації з оксаліплатином для терапії другої лінії метатстатичного колоректального раку. У цьому випробуванні 627 пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою, які отримували попереднє лікування іринотеканом у комбінації з фторпіримідинами в якості терапії першої лінії, було рандомізовано до груп лікування XELOX або FOLFOX-4. Щодо схем дозування у XELOX та FOLFOX-4 (без додавання плацебо або бевацизумаба) див. Таблицю 7. XELOX продемонстрував не меншу ефективність, ніж FOLFOX-4 з огляду на виживання без прогресування хвороби у протокольній популяції та групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» (див. Таблицю 10). Результати вказують, що XELOX еквівалентна FOLFOX-4 з точки зору загального виживання (див. Таблицю 10). Медіанний час наступного контролю на момент первинних аналізів у групі «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату» склав 2,1 роки; дані з аналізів з наступних додаткових 6 місяців наступного контролю також включено до Таблиці 10.

Таблиця 10 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності у Дослідженні NO16967

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)**	
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**BP (95% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
PPP ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Параметр: Загальне виживання			
PPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88; 1,31) 1,03 (0,87; 1,23)
ДОДАТКОВІ 6 МІСЯЦІВ НАСТУПНОГО КОНТРОЛЮ			
Популяція	**Медіанний час до події (Днів)**		**HR (95% ДІ)**
Параметр: Виживання без прогресування хвороби			
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=протокольна популяція; **ITT=група «всі включені до дослідження пацієнти, які прийняли принаймні одну дозу досліджуваного препарату».

Розповсюджений рак шлунку:

Дані з багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III у пацієнтів з розповсюдженим раком шлунку підтримують використання капецитабіну для терапії першої лінії розповсюдженого раку шлунку (ML17032). У цьому випробуванні 160 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1000 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 7-денною перервою) та цисплатином (80 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії кожні 3 тижні). В цілому 156 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування 5-ФУ (800 мг/м^2 на добу, у вигляді безперервної інфузії у дні 1 - 5 кожні 3 тижні) та цисплатином (80 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1, кожні 3 тижні). Капецитабін у комбінації з цисплатином показав не меншу ефективність порівняно з 5-ФУ у комбінації з цисплатином з огляду на виживання без прогресування хвороби у протокольному аналізі (відношення ризиків 0,81; 95% ДІ 0,63 – 1,04). Медіанне виживання без прогресування хвороби склало 5,6 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 5,0 місяців (5-ФУ + Цисплатин). Відношення ризиків для тривалості виживання (загальне виживання) було аналогічним до відношення ризиків для виживання без прогресування хвороби (відношення ризиків 0,85; 95% ДІ 0,64 – 1,13). Медіанна тривалість виживання склала 10,5 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 9,3 місяців (5-ФУ + цисплатин).

Дані з рандомізованого багатофокусного дослідження фази III, що порівняли капецитабін з 5-ФУ та оксаліплатином та з цисплатином у пацієнтів з розповсюдженим раком шлунку, підтримують використання капецитабіну для терапії першої лінії розповсюдженого раку шлунку (REAL-2). У цьому випробуванні 1002 пацієнтів було рандомізовано за факторним аналізом 2x2 в одну з наступних 4 груп:

- ECF: епірубіцин (50 мг/ м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м^2 у вигляді двогодинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та 5-ФУ (200 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної інфузії через центральний катетер).
- ECX: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м^2 у вигляді двогодинної інфузії у День 1 кожні 3 тижні) та капецитабін (625 мг/м^2 двічі на добу безперервно).
- EOF: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні три тижні) та 5-ФУ (200 мг/м^2 на добу у вигляді безперервної інфузії через центральний катетер).
- EOX: епірубіцин (50 мг/м^2 у вигляді болюсної ін'єкції у День 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м^2 у вигляді 2-годинної інфузії у День 1 кожні три тижні) та капецитабін (625 мг/м^2 двічі на добу безперервно).

Аналізи первинної ефективності у протокольній популяції продемонстрували не меншу ефективність щодо загального виживання для капецитабіну проти схем з 5-ФУ (відношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,8 – 0,99) та для оксаліплатину проти схем з цисплатином (відношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0,80 – 1,1). Медіанне загальне виживання склало 10,9 місяців у схемах на основі капецитабіну та 9,6 місяців у схемах на основі 5-ФУ. Медіанне загальне виживання склало 10,0 місяців у схемах на основі цисплатину та

10,4 місяців у схемах на основі оксаліплатину.

Капецитабін також було застосовано у комбінації з оксаліплатином для лікування розповсюдженого раку шлунку. Дослідження монотерапії капецитабіном вказують, що капецитабін має активність для дікування розповсюджеого раку шлунку.

Рак ободової кишки, колоректальний та розповсюджений рак шлунку: мета-аналіз
Мета-аналіз шести клінічних випробувань (дослідження SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) підтримує можливість заміни капецитабіном у моно- та комбінованому лікуванні 5-ФУ раку шлунково-кишкового тракту. Об'єднаний аналіз включає 3097 пацієнтів, яких лікували схемами, що містили капецитабін, та 3074 пацієнтів, яких лікували схемами, що містили 5-ФУ. Медіанний час загального виживання склав 703 дні (95% ДІ: 671; 745) у пацієнтів, яких лікували схемами, що місили капецитабін, та 683 днів (95% ДІ: 646; 715) у пацієнтів, яких лікували схемами, що містили 5-ФУ. Відношення ризиків для загального виживання склало 0,94 (95% ДІ: 0,89; 1,00, p=0,0489), що вказує на те, що схеми на основі капецитабіну мають не менщу ефективність, ніж схеми з 5-ФУ.

Рак молочної залози:

Комбінована терапія капецитабіном та доцетакселом у лікуванні місцево-розповсюдженого або метастатичного раку молочної залози Дані з одного багатофокусного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування фази III підотримують використання капецитабіну у комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з місцево-розповсюдженим або метастатичним раком молочної залози після невдалої цитотоксичної хіміотерапії, включаючи антрацикліни. У цьому випробуванні 255 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою та доцетакселом 75 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). 256 пацієнтів було рандомізовано до групи лікування лише доцетакселом (100 мг/м^2 у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Виживання було вищим у групі комбінації капецитабін + доцетаксел (p=0,0126). Медіанне виживання склало 442 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 352 днів (лише доцетаксел). Загальні рівні об'єктивної відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) склали 41,6% (капецитабін + доцетаксел) проти 29,7% (лише доцетаксел); p = 0,0058. Час до прогресування хвороби був вищим у групі комбінації капецитабін + доцетаксел (p<0,0001). Медіанний час до прогресування хвороби склав 186 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 128 днів (лише доцетаксел).

Монотерапія капецитабіном після невдалої хіміотерапії таксанами, антрациклінами та у тих пацієнтів, яким антрациклінова терапія не показана
Дані з двох багатофокусних клінічних випробувань фази II підтримують використання капецитабіну у монотерапії для лікування пацієнтів після невдалої хіміотерапії із вмістом таксанів та антрациклінів або тих, кому антрациклінова терапія не показана. У цих випробуваннях загалом 236 пацієнтів лікувались капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протгяом 2 тижнів з наступною 1-тижневою перервою). Загальні рівні об'єктивної відповіді (оцінка дослідника) склали 20% (перше випробування) та 25% (друге випробування). Медіанний час до прогресування хвороби склав 93 та 98 днів. Медіанне виживання становило 384 та 373 днів.

Всі показання

Мета-аналіз 14 клінічних випробувань з даними від понад 4700 пацієнтів, яких лікували

капецитабіном у монотерапії або капецитабіном у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями (рак ободової кишки, колоректальний, ракшлунку та рак молочної залози) продемонстрував, що у пацієнтів на капецитабіні, у яких розвивався долонно-підошовний синдром (ДПС), мали довше загальне виживання у порівнянні з пацієнтами, в яких не розвивався ДПС: медіанне загальне виживання 1100 днів (95% ДІ 1007;1200) проти 691 днів (95% ДІ 638;754)
з відношенням ризиків 0,61 (95% ДІ 0,56; 0,66).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилось від обов'язку проводити дослідження щодо Капецитабіну Аккорд у всіх підгрупах пацієнтів-дітей для лікування аденокарциноми ободової та прямої кишки, аденокарциноми шлунку та карциноми молочної залози (див. розділ 4.2 щодо інформації про використання у дітей).

5.2 Фармакокінетичні характеристики

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502-3514 мг/м^2/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезокси-5-фторцитидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезокси-5-фторуридину (5'-ДФУР) на день 1 і 14 були подібними. На день 14, AUC 5-ФУ була на 30-35 % вище. Зниження дози капецитабіну призводило до зниження експозиції 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

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

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

Біотрансформація
Капецитабін спочатку метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться, в основному, у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази. Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні. Подальша ферментна біотрасформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується в стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах становила 3,2 (діапазон від 0,9 до 8,0). Відношення концентрації 5-ФУ у пухлині до концентрації у плазмі крові становило 21,4 (діапазон від

3,9 до 59,9, N=8), в той час як відношення концентрації у здорових тканинах до концентрації у плазмі крові становило 8,9 (діапазон від 3,0 до 25,8, N=8). При вимірюванні, активність тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорілази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного дигідро-5-фторурацилу ($ФУН_2$). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-уреїдопропіоназою ФУПК до α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ), що виявляється в сечі. Активність дигідропіримідиндегідрогенази обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну (див. розділ 4.3 and 4.4).

Виведення

Період напіввиведення (T1/2) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 години. Капецитабін та його метаболіти в основному виводяться із сечею. Екскреція із сечею - 95,5 %, виведення з калом мінімальне - 2,6 %. Основним метаболітом у сечі є ФБАЛ, який становить 57 % від прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

Комбінована терапія

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м^2 двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубіну, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5Г-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

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

Хворі з порушенням функції нирок. На основі фармакокінетичного дослідження в онкохворих при різному ступені (від легкого до тяжкого) ниркової недостатності фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежить від кліренсу креатиніну (КК). КК впливає на величину AUC 5'-ДФУР (збільшення AUC на 35 % – при зниженні КК на 50 %) і ФБАЛ (збільшення AUC на 114 % при зниженні КК на 50 %). ФБАЛ – метаболіт, що не має антипроліферативної активності.

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

Етнічні фактори: Після перорального застосування 825 мг/м^2 капецитабіну двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) Cmax капецитабіну була нижчою на 36 %, а AUC – на 24 % порівняно з пацієнтами європеоїдної раси (N=22). Пацієнти японської національності також мали на 25 % нижчу Cmax і на 34 % нижчу AUC ФБАЛ порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Клінічна значимість цієї різниці невідома. Не спостерігається суттєвої різниці в експозиції інших метаболітів (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і
5-ФУ).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях токсичності повторних доз добова пероральна доза капецитабіну яванським макакам та мишам призводила до токсичних ефектів для шлунково-кишкового тракту, лімфоїдної та гемапоетичної систем, типових для фторпиримідінів. Ці токсичності мали зворотній характер. Токсичність для шкіри, яка характеризувалася дегенеративними/регресивними змінами, спостерігалася при прийомі капецитабіну. Капецитабін не призводив до токсичності для печінки та ЦНС. Серцево-судинна токсичність (наприклад, подовження інтервалів PR та QT) була виявлена у яванських макак після внутрішньовенного застосування (100 мг/кг), але не після повторного перорального дозування (1379 мг/м^2/добу).

Дворічне досілдження канцерогенності на мишах не продемонструвало свідчень канцерогенності капецитабіну.

Під час стандартних досліджень фертильності спостерігалося погіршення фертильності у самиць мишей, які отримували капецитабін; проте, цей ефект мав зворотній характер після періоду без вживання препарату. Крім того, під час 13-тижневого дослідження мали місце атрофічні та дегенеративні зміни у репродуктивних органах самців мишей; проте, такі ефекти мали зворотній характер після періоду без вживання препарату (див. розділ 4.6).

У дослідженнях ембріотоксичності та тератогенності на мишах спостергіались дозозалежне підвищення резорбції плоду та тератогенність. У мавп спостерігалися викидні та емріолетальність при застосуванні високих доз, але не було свідчень тератогенності.

Капецитабін не мав мутагенного ефекту при дослідженні *in vitro* на бактерії (тест Еймса) або клітини ссавців (аналіз генних мутацій клітин китайського хом'яка V79/HPRT). Проте, подібно до інших нуклеозидних аналогів (наприклад, 5-ФУ), капецитабін мав кластогенний ефект на лімфоцити людини (*in vitro*) та було відзначено позитивну тенденцію у мишей у мікрояедрному тесті кісткового мозку (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6.1 Список допоміжних речовин

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті оболонкою 150 мг та 500 мг

Таблетка-ядро

Лактоза безводна

Мікрокристалічна целюлоза (Е460) Кроскармелоза натрію
Гіпромелоза (Е5)
Магнію стеарат

Оболонка таблетки
Гіпромелоза (6cps)
Тальк
Титану діоксид (Е171)
Оксид заліза червоний (Е172)
Оксид заліза жовтий (Е172)

Капецитабін Аккорд Таблетки, вкриті плівковою оболонкою 300 мг

Таблетка-ядро
Лактоза безводна
Мікрокристалічна целюлоза (Е460) Кроскармелоза натрію
Гіпромелоза (Е5)
Магнію стеарат

Оболонка таблетки
Гіпромелоза (6cps)
Тальк
Титану діоксид (Е171)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Алюмінієво/алюмінієві блістери
Цей лікарський засіб не вимагає будь-яких особливих умов зберігання.

ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери
Не зберігати при температурі вище 30°С.

6.5 Тип та вміст контейнеру

Алюмінієво/алюмінієвий або ПВХ/ПВДХ/Алюмінієвий блістер, що містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Перфорований ПВХ/ПВДХ/Алюмінієвий блістер одиниці дози містить 30, 60 або 120 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Кожна упаковка містить 30 х 1, 60 х 1 або 120 х 1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6 Особливі застереження щодо утилізації

Немає особливих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У./
Аккорд Healthcare S.L.U.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія/
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spain

8. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

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. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПОДОВЖЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 20 квітня 2012 р.
Дата останнього оновлення: 9 січня 2017 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальну інформацію щодо цього лікарського засобу можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: http://www.ema.europa.eu/.

Переклад дійсний перекладачем
Самойленко А. А.