

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**05.06.2018 № 1071**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16757/01/01**  
**UA/16757/01/02**  
**UA/16757/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.09.2019 № 1942**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЦЕНТРАБІН®**  
**(CENTRABIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* капецитабін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить капецитабіну 150 мг або 300 мг, або 500 мг;

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

*плівкова оболонка для таблеток 150 мг і 500 мг:* гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172);

*плівкова оболонка для таблеток 300 мг:* гіпромелоза, тальк, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 150 мг* – таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, з тисненням на одній стороні «150» та гладкі на іншій стороні;

*таблетки по 300 мг* – таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з тисненням на одній стороні «300» та гладкі на іншій стороні;

*таблетки по 500 мг* – таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, з тисненням на одній стороні «500» та гладкі на іншій стороні.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C06.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Капецитабін – нецитотоксична похідна фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки 5-фторурацилу (5-ФУ). Капецитабін активується у декілька ферментних етапів. Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається під дією тимідинфосфорилази у тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму, проте, як правило, на низькому рівні. На моделях ракових ксенотрансплантатів людини капецитабін продемонстрував синергічний ефект у комбінації з доцетакселем, що може бути пов'язано з підвищенням активності тимідинфосфорилази доцетакселем.

Докази свідчать, що метаболізм 5-ФУ анаболічним шляхом блокує реакцію метилювання дезоксирибидилової кислоти до тимідилової кислоти, таким чином перешкоджаючи синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Вбудовування 5-ФУ також пригнічує синтез РНК та протеїнів. Оскільки ДНК та РНК необхідні для ділення та росту клітин, 5-ФУ може спричиняти дефіцит тимідину, що сприяє незбалансованому росту та загибелі клітин. Впливи на ДНК та РНК більш виражені у клітинах з більш інтенсивною проліферацією і з вищим рівнем метаболізму 5-ФУ.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502–3514 мг/м<sup>2</sup>/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидефторцитидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидефторуридину (5'-ДФУР) на день 1 і 14 були подібними. На день 14 показник АUC 5-ФУ був на 30–35 % вищим. Зниження дози капецитабіну призводило до зниження експозиції 5-ФУ більше ніж пропорційно до дози внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

*Всмоктування.* Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація у метаболіти 5'-дезоксидефторцитидин (5'-ДФЦТ) і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площі під кривою «концентрація–час» (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> після прийому їжі на 14-й день максимальні концентрації C<sub>max</sub> капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл відповідно. Час досягнення максимальної концентрації T<sub>max</sub> становить 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 год, а AUC – 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3 мкг × год/мл відповідно.

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

*Метаболізм.* Метаболізується у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується у 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться в основному у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази. Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні. Подальша ферментна біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується у стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтам 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), у той час як відношення концентрації у здорових тканинах до концентрації у плазмі крові становило 8,9 (діапазон від 3,0 до 25,8, N=8). При вимірюванні активність тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорилази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (ФУН<sub>2</sub>). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуейдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-урейдопропіоназою ФУПК до α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ), що виявляється в сечі. Активність дигідропіримідиндегідрогенази обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну.

*Виведення.* Період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 години. Капецитабін та метаболіти капецитабіну в основному виводяться із сечею. Екскреція із сечею – 95,5 %, з калом – 2,6 %. Основним метаболітом у сечі є ФБАЛ, який становить 57 % від прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

*Комбінована терапія.* У дослідженнях фази I не було виявлено впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу та паклітакселу (C<sub>max</sub> та AUC) та впливу доцетакселу та

паклітакселу на фармакокінетику капецитабіну 5'-ДФУР.

*Фармакокінетика в особливих клінічних групах.*

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність або 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 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

*Пацієнти з метастатичним ураженням печінки.* Згідно з даними фармакокінетичних досліджень у хворих із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, зумовленим метастазами, біодоступність капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з такою у пацієнтів без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки відсутні.

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

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

*Етнічні фактори.* Після перорального застосування 825 мг/м<sup>2</sup> капецитабіну двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) С<sub>max</sub> капецитабіну була нижчою на 36 %, а АUC – на 24 % порівняно з такою у пацієнтів європеїдної раси (N=22). А також для ФБАЛ, пацієнти японської національності мали С<sub>max</sub> нижчу на 25 % і АUC нижчу на 34 % порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Клінічна значущість цієї різниці невідома. Не спостерігається суттєвої різниці в експозиції інших метаболітів (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-ФУ).

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

*Рак молочної залози:*

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

*Рак ободової кишки, колоректальний рак:*

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

*Рак шлунку:*

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

### **Протипоказання.**

Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином в анамнезі. Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, або фторурацилу. Відома повна відсутність активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»).

Період вагітності та годування груддю.

Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Тяжкі порушення функції печінки.

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

Одночасне застосування соривудину або його структурних аналогів типу бривудину.

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії були виконані лише у дорослих пацієнтів.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

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

*Субстрати цитохрому P450 2C9.* Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та інших препаратів, що метаболізуються ізоферментом 2C9 системи цитохрому P450, за винятком варфарину, не проводили. Необхідно з обережністю призначати капецитабін із цими препаратами (наприклад з фенітоїном).

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

*Фолінова кислота/фолієва кислота.* Фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку капецитабіну, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза капецитабіну в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м<sup>2</sup> на добу, а при комбінованому застосуванні з фоліновою кислотою (30 мг перорально двічі на добу) – лише 2000 мг/м<sup>2</sup> на добу. Підвищена токсичність можлива при переході з 5-FU/LV на схему лікування капецитабіном. Це також може спостерігатися при застосуванні фолієвої кислоти з метою усунення дефіциту фолієвої кислоти через схожість між фоліновою та фолієвою кислотами.

*Соривудин і його аналоги.* У літературі описана клінічно значуща взаємодія між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином. Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому препарат Центрабін<sup>®</sup> не можна одночасно застосовувати із соривудином або його структурними аналогами на зразок бривудину (див. розділ «Протипоказання»). Період між початком лікування препаратом Центрабін<sup>®</sup> та закінченням лікування соривудином або його структурними аналогами має становити щонайменше 4 тижні.

*Антациди.* Вивчали вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику капецитабіну. Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид, незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного його метаболіту (5'-ДФЦР) в плазмі крові; 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 препарату Центрабін® та алопуринолу.

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

*Променева терапія.* Максимальна переносима доза препарату Центрабін® в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м<sup>2</sup> на добу, при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м<sup>2</sup> 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 та оксаліплатину з або 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 при наявності оксаліплатину.

#### Взаємодія лікарський засіб – їжа

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

#### **Особливості застосування.**

*Токсична дія, що залежить від дози,* включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит, долонно-підшовний синдром (долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість побічних реакцій оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність у корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

*Діарея.* За хворими з тяжкою діареєю слід уважно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. Можуть бути призначені стандартні протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід). Діарея II ступеня за критеріями Національного онкологічного інституту Канади (NCIC CTC, версія 2) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4–6 разів на добу чи дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7–9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція. Діарея IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій  $\geq 10$ /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Дегідратація.* Необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинути у хворих із анорексією, астенією, нудотою, блюванням або діареєю. Дегідратація може спричинити гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок або якщо капецитабін застосовувати одночасно з лікарськими засобами з відомою нефротоксичною дією. Гостра ниркова недостатність у результаті дегідратації може бути потенційно летальною. При появі дегідратації II ступеня (або вище) лікування препаратом Центрабін® необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції/контролі причин преципітації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Корекцію дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводити у разі необхідності.

*Долонно-підшовний синдром (синоніми – долонно-підшовні шкірні реакції або долонно-підшовна еритродизестезія, або периферична еритема, спричинена хіміотерапією).* Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь та/або підшов і/або дискомфортом.

Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кистей рук та/або підшов; спричинений цими проявами дискомфорт порушує щоденну

активність хворого.

Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь і/або підшов, і/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам працювати або займатися повсякденною діяльністю. Персистуючий або тяжкий долонно-підшовний синдром (ступеня 2 або вище) може зрештою привести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта.

У разі появи долонно-підшовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити. Хворим, які одночасно отримують препарат Центрабін® і цисплатин, застосування вітаміну B<sub>6</sub> (піридоксин) не рекомендується з метою симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки опубліковані дані свідчать, що це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Деякі дані свідчать про те, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували капецитабін.

*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 дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні капецитабіну повідомляється про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні препарату Центрабін® пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність.

*Гіпо- або гіперкальціємія.* Під час лікування капецитабіном повідомляли про гіпо- або гіперкальціємію.

*Захворювання центральної або периферичної нервової системи.* При призначенні препарату Центрабін® пацієнтам із захворюванням центральної або периферичної нервової системи, наприклад, метастазами у головний мозок або невропатією, необхідно проявляти обережність.

*Цукровий діабет або порушення рівня електролітів.* При призначенні препарату Центрабін® пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів необхідно виявляти обережність, оскільки застосування капецитабіну може призводити до погіршення їх перебігу.

*Антикоагулянти – похідні кумарину.* У дослідженні взаємодії з одноразовим застосуванням варфарину спостерігали 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 2C9 системи цитохрому P450. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення або протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянту.

*Порушення функції печінки.* У зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності у хворих із порушенням функції печінки застосування препарату Центрабін® необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від наявності або відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід призупинити. Лікування капецитабіном як монотерапію можна відновити при зниженні рівня білірубину та активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі.

*Порушення функції нирок.* Частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у хворих з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30–50 мл/хв) підвищена порівняно з такою у загальній групі пацієнтів.

*Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).* Іноді внаслідок дефіциту активності ДПД спостерігалася неочікувана тяжка токсичність (наприклад, стоматит, діарея, запалення слизових оболонок, нейтропенія та нейротоксичність), пов'язана з 5-фторурацилом (5-ФУ).

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

Пацієнтів з частковим дефіцитом ДПД (зокрема гетерозиготні мутації гена DPYD) і якщо вважається, що користь застосування препарату Центрабін® 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. Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати певну дозу пацієнтам з частковою активністю ДПД за результатами проведення специфічного тесту.

У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ «Передозування»). У разі гострої токсичності II-IV ступеня лікування слід негайно відмінити. 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 препаратом Центрабін® може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування препарату Центрабін® пацієнтам, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату.

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок. Жінкам репродуктивного віку слід порадижити запобігати вагітності протягом лікування капецитабіном. При настанні вагітності протягом лікування слід роз'яснити пацієнтці потенційний негативний вплив на плід. Слід застосовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування.

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

Годування груддю. Невідомо, чи проникає препарат Центрабін® у грудне молоко людини. У

грудному молоці лактуючих мишей були виявлені значні кількості капецитабіну та його метаболітів. Тому при лікуванні препаратом Центрабін® не рекомендується немовлят годувати груддю.

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

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

Препарат має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Препарат Центрабін® може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат Центрабін® може призначити 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.

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

#### **Монотерапія**

*Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози.* Рекомендована початкова добова доза препарату Центрабін® як ад'ювантної терапії становить 2 500 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймати щодня протягом 2 тижнів, після чого робити тижневу перерву. Сумарну добову дозу препарату Центрабін® розподілити на 2 прийоми (по 1250 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла зранку і ввечері). Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

#### **Комбінована терапія**

*Рак молочної залози.* У комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза для лікування метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою (у поєднанні з доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії). Премедикацію пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводити перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу пацієнтам, які отримують комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

*Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунку.* У режимі комбінованого лікування початкову дозу препарату Центрабін® необхідно зменшити до 800–1000 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою або до 625 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м<sup>2</sup> в день 1) рекомендована початкова доза становить 800 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення бевацизумабу у схему комбінованого лікування не впливає на початкову дозу препарату Центрабін®.

Протиблювальні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначити пацієнтам, які отримують препарат Центрабін® у комбінації з цисплатином або оксаліплатином перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину та оксаліплатину. Загальна рекомендована тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Дозу препарату Центрабін® розраховувати залежно від площі поверхні тіла.

У таблицях 1, 2 наведено розрахунки стандартної та зниженої (див. «Корекція дози у процесі лікування») початкової дози препарату Центрабін® 1250 мг/м<sup>2</sup> або 1000 мг/м<sup>2</sup>.



Таблиця 1

Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози препарату Центрабін® 1250 мг/м<sup>2</sup> залежно від площі поверхні тіла

| Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup> | Доза 1250 мг/м <sup>2</sup> (2 рази на добу) |   |        |        |   |   |
|-------------------------------------|--|---|--------|--------|---|---|
|                                     | Повна доза 1250 мг/м <sup>2</sup>            | Кількість таблеток 150 мг, та/або 300 мг та/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері) |        |        | Знижена доза (75 %) 950 мг/м <sup>2</sup> | Знижена доза (50 %) 625 мг/м <sup>2</sup> |
|                                     | 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 препарату Центрабін® 1000 мг/м<sup>2</sup> залежно від площі поверхні тіла

| Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup> | Доза 1000 мг/м <sup>2</sup> (2 рази на добу) |  |        |        |   |   |
|-------------------------------------|--|--|--------|--------|---|---|
|                                     | Повна доза 1000 мг/м <sup>2</sup>            | Кількість таблеток 150 мг та/або 300 мг та/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері) |        |        | Знижена доза (75 %) 750 мг/м <sup>2</sup> | Знижена доза (50 %) 500 мг/м <sup>2</sup> |
|                                     | Доза на 1 прийом, мг                         | 150 мг   | 300 мг | 500 мг | Доза на 1 прийом, мг                      | Доза на 1 прийом, мг                      |
| ≤1,26                               | 1150   | 1  | -      | 2      | 800                                       | 600                                       |
| 1,27-1,38                           | 1300   | -  | 1      | 2      | 1000                                      | 600                                       |
| 1,39-1,52                           | 1450   | 1  | 1      | 2      | 1100                                      | 750                                       |
| 1,53-1,66                           | 1600   | -  | 2      | 2      | 1200                                      | 800                                       |
| 1,67-1,78                           | 1750   | 1  | 2      | 2      | 1300                                      | 800                                       |
| 1,79-1,92                           | 1800   | -  | 1      | 3      | 1400                                      | 900                                       |
| 1,93-2,06                           | 2000   | -  | -      | 4      | 1500                                      | 1000                                      |
| 2,07-2,18                           | 2150   | 1  | -      | 4      | 1600                                      | 1050                                      |
| ≥2,19                               | 2300   | -  | 1      | 4      | 1750                                      | 1100                                      |

*Корекція дози у процесі лікування.*

*Загальні рекомендації.* Явища токсичності при лікуванні препаратом Центрабін® можна усунути симптоматичною терапією та/або зміною дози препарату Центрабін® (перервавши лікування або зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не слід збільшувати.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно можуть бути серйозними або можуть загрожувати життю, наприклад, алопеція, зміна смакових відчуттів, зміни нігтів, застосування препарату можна продовжувати у тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу препарату.

Пацієнтів, які отримують лікування препаратом Центрабін®, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій.

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

*Гематологічна токсичність.* Хворим із початковим рівнем нейтрофілів  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  і/або тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  не можна призначати терапію капецитабіном. Терапію слід призупинити, якщо у ході лікування під час позапланових лабораторних досліджень виявлено зниження рівня нейтрофілів  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  або тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ .

Нижче наводяться рекомендації щодо зміни дози у разі токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3

Схема зниження дози препарату Центрабін® (3-тижневий цикл або безперервне лікування)

| Ступінь токсичності*                   | Зміни дози протягом курсу терапії  | Корегування дози для наступного циклу (% початкової дози) |
|--|--|---|
| <i>Ступінь I</i>                       | Дозу не змінювати  | Дозу не змінювати   |
| <i>Ступінь II</i>                      |  |   |
| – з першою появою ознак токсичності    | Припинити терапію, поки 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   | не застосовувати  |
| <i>Ступінь III</i>                     |  |   |
| – з першою появою ознак токсичності    | Припинити терапію, поки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–1  | 75 %  |
| – з другою появою ознак токсичності    |  | 50 %  |
| – з третьою появою ознак токсичності   | Відмінити препарат   | не застосовувати  |
| <i>Ступінь IV</i>                      |  |   |
| – з першою появою ознак токсичності    | Відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, поки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0–1 | 50 %  |
| – з другою появою ознак токсичності    | Відмінити препарат   | не застосовувати  |

\*відповідно до загальних критеріїв токсичності (версія 1) групи спеціалістів з клінічних досліджень Національного інституту раку Канади (NCIC CTG) або загальних критеріїв оцінки ступеню тяжкості побічних реакцій (CTCAE) програми оцінки терапії раку Національного інституту раку США, версія 4.0. Інформацію щодо долонно-підшовного синдрому і гіпербілірубінемії див. у розділі «Особливості застосування».

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

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

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

У разі необхідності відміни інших лікарських засобів-компонентів схеми лікування препарат Центрабін<sup>®</sup> можна продовжити при досягненні необхідних умов для повторного призначення препарату Центрабін<sup>®</sup>.

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

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

*Корекція дози в особливих випадках.*

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* Даних з безпеки та ефективності для пацієнтів з порушенням функції печінки недостатньо для надання рекомендацій щодо корекції дози. Немає інформації про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.* Капецитабін протипоказаний пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв за Кокрофтом-Голтом на початковому рівні). Частота виникнення побічних реакцій 3 або 4 ступенів у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв на початковому рівні) підвищується порівняно з таким у загальній популяції. Для пацієнтів з початковою помірною нирковою недостатністю рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % від стандартної (1250 мг/м<sup>2</sup>). Для пацієнтів з початковою помірною нирковою недостатністю зниження початкової дози 1000 мг/м<sup>2</sup> не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51–80 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Рекомендується ретельний моніторинг та негайне переривання лікування при виникненні побічних явищ 2, 3 або 4 ступенів, а також подальше коригування дози відповідно до таблиці 3. При зниженні кліренсу креатиніну менше 30 мл/хв лікування препаратом Центрабін<sup>®</sup> необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

*Пацієнти літнього віку.* Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у пацієнтів віком  $\geq 60$  років побічні реакції 3 та 4 ступенів, пов'язані з лікуванням, розвивалися частіше, ніж у молодших пацієнтів.

При застосуванні препарату Центрабін<sup>®</sup> у комбінації з іншими лікарськими засобами у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) відзначалася більша частота побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування порівняно з хворими молодшого віку. Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих віком  $\geq 60$  років.

*При лікуванні препаратом Центрабін<sup>®</sup> у комбінації з доцетакселом* у пацієнтів віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти побічних реакцій 3 та 4 ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні препаратом Центрабін<sup>®</sup> та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу препарату Центрабін<sup>®</sup> до 75 % (950 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу). При відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів віком  $\geq 60$  років зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселом дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу.

*Діти.* Безпеку та ефективність застосування препарату Центрабін<sup>®</sup> дітям не вивчали.

### ***Передозування.***

Симптоми гострого передозування: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку. Лікування повинно включати стандартні терапевтичні та підтримуючі заходи з метою корекції клінічних проявів та запобігання можливих ускладнень.

## ***Побічні реакції.***

### **Резюме профілю безпеки**

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

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

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, імовірно або віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії капецитабіном та в клінічних дослідженнях застосування капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування.

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

### ***Монотерапія препаратом Центрабін®.***

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

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

**Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення:** нечасто – ліпома.

**З боку системи крові та лімфатичної системи:** часто – анемія, нейтропенія; нечасто – фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО)/подовження протромбінового часу.

**З боку імунної системи:** нечасто – реакції підвищеної чутливості.

**З боку обміну речовин, метаболізму:** дуже часто – анорексія; часто – дегідратація, зменшення маси тіла; нечасто – цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, знижене харчування, гіпертригліцеридемія.

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

**З боку нервової системи:** часто – головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезія, дисгевзія; нечасто – афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади балансу, чутливі розлади, периферична нейропатія; дуже рідко – токсична лейкоенцефалопатія.

**З боку органів зору:** часто – слъозоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору; нечасто – зниження гостроти зору, диплопія; рідко – стеноз слізної протоки, розлади рогівки, кератит, точковий кератит.

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

**Кардіальні порушення:** нечасто – нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття; рідко – фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT, піруетна шлуночкова тахікардія, брадикардія, вазоспазм.

**Судинні розлади:** часто – тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, приливи, периферичне відчуття холоду.

**З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:** часто – задишка, носові

кровотечі, кашель, ринорея; нечасто – легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів; нечасто – жовтяниця; рідко – печінкова недостатність та холестатичний гепатит.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* дуже часто – синдром долонно-підшовної еритродізестезії (на основі постмаркетингового досвіду, персистуючий або тяжкий синдром долонно-підшовної еритродізестезії може зрештою привести до втрати відбитків пальців (див. розділ «Особливості застосування»)); часто – висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпігментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів; нечасто – утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, оборотний променевий синдром; рідко – шкірний червоний вовчак; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

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

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

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – вагінальні кровотечі.

*Загальні розлади:* дуже часто – слабкість, астенія; часто – гіпертермія, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці; нечасто – набряк, лихоманка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури тіла.

У даному контексті «часті побічні реакції» у підрозділі «Монотерапія препаратом Центрабін®» вказані тяжкі побічні реакції та/або побічні реакції, що загрожують життю (3–4 ступеня), або медично значущі побічні реакції.

*Комбінована терапія.*

Нижче наведені побічні реакції, зареєстровані при застосуванні капецитабіну у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях до застосування на основі даних з безпеки від більш ніж 3000 пацієнтів, додатково до вже зареєстрованих при монотерапії та/або спостерігалися з вищою частотою у будь-якому з основних клінічних досліджень.

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при хіміотерапії (наприклад, периферична чутлива невропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних реакцій при застосуванні препарату Центрабін®.

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто – нейтропенія\*, лейкопенія\*, нейтропенічна гарячка\*, тромбоцитопенія\*, анемія\*; часто – пригнічення кісткового мозку, фебрильна нейтропенія\*.

*З боку імунної системи:* часто – реакції підвищеної чутливості.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* дуже часто – зниження апетиту; часто – гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія.

*Психічні розлади:* часто – розлади сну, неспокій.

*З боку нервової системи:* дуже часто – парестезії та дизестезії, периферична нейропатія, периферична чутлива нейропатія, спотворення смаку, головний біль; часто – нейротоксичність, тремор, невралгія, реакції підвищеної чутливості, гіпестезія.

*З боку органів зору:* дуже часто – слъзоточивість; часто – порушення зору, сухість очей, біль

в очах, порушення зору, розпливчатість зору.

*З боку органів слуху та лабіринту вуха:* часто – дзвін у вухах, зниження слуху.

*Кардіальні порушення:* часто – фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда.

*Судинні розлади:* дуже часто – набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертензія, тромбоз/емболія\*; часто – почервоніння, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, припливи, флебіт.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже часто – ангіна, дизестезія глотки; часто – гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – запор, диспепсія; часто – кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виразки слизової оболонки ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижніх відділах живота, дизестезії ротової порожнини, парестезії ротової порожнини, гіпестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – відхилення рівня функціональних печінкових тестів.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* дуже часто – алопеція, порушення з боку нігтів; часто – гіпергідроз, еритематозні висипання, кропив'янка, нічна підвищена пітливість.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* дуже часто – артралгії, міалгії, біль у кінцівках; часто – біль у щелепах, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – гематурія, протеїнурія, зниження кліренсу креатиніну нирками, дизурія; рідко – гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*Пошкодження (травми, рани), отруєння:* часто – забій.

\*Частота включає всі ступені тяжкості, за винятком побічних реакцій, відзначених знаком «\*», що включали лише побічні реакції 3 – 4 ступеня.

#### Окремі побічні реакції

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

Метааналіз даних, отриманих від більш ніж 4700 пацієнтів у ході 14 клінічних досліджень, продемонстрував, що долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості при застосуванні капецитабіну у режимі монотерапії або комбінованого лікування з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування (рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка, рак молочної залози) виникав у 43 % (2066) хворих у середньому через 239 днів після початку лікування капецитабіном (95 % ДІ 201–288). З підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані наступні коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1\*кг), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

*Діарея.* Виникнення діареї під час лікування капецитабіном спостерігали у майже 50 % хворих. За результатами мета-аналізу даних, отриманих від більш ніж 4700 пацієнтів у ході 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані наступні 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 наступні коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1\*кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

**Кардіотоксичність.** Окрім вказаних кардіальних побічних реакцій, були зареєстровані наступні побічні реакції з частотою менше 0,1 % при монотерапії капецитабіном на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки, отриманих від 949 пацієнтів – учасників 7 клінічних досліджень (2 – фази III і 5 – фази II при метастатичному колоректальному раку та метастатичному раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, раптова смерть.

**Енцефалопатія.** Окрім вказаних побічних реакцій, монотерапія капецитабіном на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки, отриманих у ході 7 клінічних досліджень, асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

**Побічні реакції в особливих групах пацієнтів.**

**Хворі літнього віку.** У пацієнтів віком  $\geq 60$  років, які отримували монотерапію капецитабіном та комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій 3 та 4 ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком  $< 60$  років. У більшій кількості пацієнтів віком  $\geq 60$  років, які отримували комбіноване лікування капецитабіном та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування внаслідок побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком  $< 60$  років.

Мета-аналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів – учасників 14 клінічних досліджень продемонстрував, що у дослідженнях усіх комбінацій з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігали статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

**Стать.** Мета-аналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів – учасників 14 клінічних досліджень, при об'єднанні даних усіх досліджень, продемонстрував, що жіноча стать статистично достовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниженням ризику розвитку нейтропенії.

**Хворі з порушенням функції нирок.** У хворих з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію капецитабіном (з приводу колоректального раку), спостерігалось підвищення частоти побічних реакцій 3 і 4 ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з хворими з нормальною функцією нирок (36 % – у хворих без порушення функції нирок (N=268), 41 % – у хворих із нирковою недостатністю легкого ступеня (N=257) та 54 % – у хворих з помірною нирковою недостатністю (N=59)). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно, та частіше спостерігалась передчасна відміна лікування (у 21 % хворих під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у хворих з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

### **Умови зберігання.**

Для блістерів із плівки ПВХ/ПВДХ та фольги алюмінієвої: зберігати при температурі не вище 30 °С.

Для блістерів із фольги ламінованої ПВХ і поліамідом та фольги алюмінієвої з матовим покриттям: для лікарського препарату не потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки по 150 мг і 300 мг: по 10 таблеток у блістерах із плівки ПВХ/ПВДХ та фольги алюмінієвої або із фольги ламінованої ПВХ і поліамідом та фольги алюмінієвої з матовим покриттям. По 6 блістерів у пачці.

Таблетки по 500 мг: по 10 таблеток у блістерах із плівки ПВХ/ПВДХ та фольги алюмінієвої або із фольги ламінованої ПВХ і поліамідом та фольги алюмінієвої з матовим покриттям. По

12 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармакеа Преміум Лтд, Мальта.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
ННF003 Хал Фар Індастріел Істейт, Бірзеббуджа, ВВG3000, Мальта.\

**Заявник.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження заявника.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

**Дата останнього перегляду.** 13.09.2019.