



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
КАПЕЦИТАБИН-НЗМП
(Capecitabine)

Название лекарственного средства. Капецитабин-НЗМП.

Международное непатентованное наименование (МНН). Capecitabine.

Общая характеристика. Двойковыпуклые, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-коричневого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне и «RDY» на другой стороне.

Состав лекарственного средства:

1 таблетка содержит:

Действующее вещество:

капецитабин 500 мг.

Вспомогательные вещества:

кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел PH112), гипромеллоза (6 мПа•с), лактоза безводная, магния стеарат, пленочная оболочка Опадрай розовый 03A54003.

Состав пленочной оболочки (Опадрай розовый 03A54003):

гипромеллоза (6 мПа•с), диоксид титана (E171), тальк, оксид железа красный (E172), оксид железа желтый (E172).

Форма выпуска. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Противоопухолевые средства. Антиметаболиты, аналоги пиримидиновых оснований.

Код АТХ. L01BC06.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Капецитабин – производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие.

In vitro капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.

Образование 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает более высокие концентрации лекарственного вещества в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больным колоректальным раком (N=8) концентрация 5-ФУ в ткани опухоли в 3,2 раза больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях (диапазон от 0,9 до 8,0).

Соотношение концентраций 5-ФУ в ткани опухоли и плазме – 21,4 (диапазон от 3,9 до 59,9), соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8,9 (диапазон от 3,0 до 25,8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, колоректальным раком, шейки матки и яичников содержится более высокий уровень тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезоксидеокси-5-фторуридин) в 5-ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксидеоксиуридинмонофосфат (ФДУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФДУМФ и фолатный кофактор N⁵⁻¹⁰-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридинтрифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика.

Всасывание

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезоксидеокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита 5-ФУ влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14 день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ составили соответственно: 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) равнялось 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34 ч. AUC_{0-∞} составила 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3 мкг х ч/мл, соответственно.

Распределение (связывание с белками)

Исследование *in vitro* в плазме крови человека показало, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и 5-ФУ связь с белками (главным образом, с альбумином) составляет 54 %, 10 %, 62 % и 10 %, соответственно.

Метаболизм

Первично метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы, находящейся в основном в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы.

AUC для 5-ФУ в плазме в 6-22 раза меньше, чем после внутривенного болюсного введения 5-ФУ в дозе 600 мг/м². Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в 5-ФУ и метаболиты 5-ФУ.

Далее 5-ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов: дигидро-5-фторурацила (ФУН₂), 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

Период полувыведения из организма ($t_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ составляет 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23 часа, соответственно. Фармакокинетику капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м² в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1 и 14 день были одинаковы. АUC 5-ФУ увеличивалась к 14 дню на 30-35 % и больше не возрастала (22 день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением 5-ФУ, носили дозозависимый характер.

После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Большая часть (95,5 %) принятой дозы капецитабина выводится с мочой. Выведение с калом минимально (2,6 %). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57 % принятой дозы. Около 3 % принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия лекарственного средства Капецитабин на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C_{max} и АUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

Фармакокинетика в особых клинических группах.

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АСТ и АЛТ не оказывали статистически значимого эффекта на фармакокинетические свойства 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ.

Больные с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

У больных с легкой и умеренной степенью нарушений функции печени, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения биоактивации и фармакокинетики капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике у больных с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Больные с нарушением функции почек

Результаты фармакокинетического исследования показывают, что при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизменного лекарственного средства и 5-ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину АUC 5'-ДФУР - непосредственный предшественник 5-ФУ (увеличение АUC на 35 % при снижении КК на 50 %) и ФБАЛ (увеличение АUC на 114 % при снижении КК на 50 %). ФБАЛ - метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5'-ДФУР - непосредственный предшественник 5-ФУ.

Больные пожилого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и 5-ФУ. АUC ФБАЛ увеличивалась с возрастом (увеличение возраста больных на 20 % сопровождалось увеличением АUC ФБАЛ на 15 %), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек.

Раса

Фармакокинетика лекарственного средства Капецитабин у пациентов негроидной расы не отличается от таковой у пациентов европеоидной расы.

Показания к применению.

Рак молочной железы

- Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей лекарственное средство антрациклинового ряда.
- Монотерапия местно-распространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

Колоректальный рак

- Адьювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения.

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Способ применения и дозировка.

Внутрь, запивая водой, не позднее чем через 30 мин после еды.

Стандартный режим дозирования.

Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, можно применять в режиме стандартного дозирования для начальной дозы 1250 мг/м^2 только для пациентов с площадью поверхности тела $< 1,26 \text{ м}^2$; от $1,53$ до $1,66 \text{ м}^2$ и от $1,93$ до $2,06 \text{ м}^2$:

- Стандартная дозировка для начальной дозы 1250 мг/м^2 для пациентов с площадью поверхности тела $< 1,26 \text{ м}^2$ – по 3 таблетки (500 мг) 2 раза в день.
- Стандартная дозировка для начальной дозы 1250 мг/м^2 для пациентов с площадью поверхности тела от $1,53$ до $1,66 \text{ м}^2$ – по 4 таблетки (500 мг) 2 раза в день.
- Стандартная дозировка для начальной дозы 1250 мг/м^2 для пациентов с площадью поверхности тела от $1,93$ до $2,06 \text{ м}^2$ – по 5 таблеток (500 мг) 2 раза в день.

Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, можно применять в режиме стандартного дозирования для начальной дозы 1000 мг/м^2 только для пациентов с площадью поверхности тела от $1,93$ до $2,06 \text{ м}^2$:

- Стандартная дозировка для начальной дозы 1000 мг/м^2 для пациентов с площадью поверхности тела от $1,93$ до $2,06 \text{ м}^2$ – по 4 таблетки (500 мг) 2 раза в день.

Для всех иных случаев (пациентов с другой площадью поверхности тела, необходимости коррекции (снижения) дозы) Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, не могут обеспечить рекомендуемый режим дозирования, поскольку отсутствует необходимая для этого таблетка с дозировкой 150 мг, см. Таблицы 1 и 2.

Монотерапия

Рак толстой кишки, колоректальный рак и рак молочной железы

В качестве монотерапии рекомендуемая начальная доза капецитабина в адьювантной терапии рака толстой кишки, метастатического колоректального рака или местно-распространенного или метастатического рака молочной железы составляет 1250 мг/м^2 , которая применяется 2 раза в день (утром и вечером; 2500 мг/м^2 в пересчете на общую дневную дозу) в течение 14 дней с последующим перерывом сроком в 7 дней. Для пациентов, страдающих раком толстой кишки III стадии, рекомендуется адьювантная терапия общим сроком в 6 месяцев.

Комбинированная терапия

Рак толстой кишки, колоректальный рак и рак желудочно-кишечного тракта

В качестве комбинированной терапии рекомендуемая начальная доза капецитабина должна быть снижена до $800\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ при приеме 2 раза в день в течение 14 дней с последующим приостановлением сроком в 7 дней или до 625 мг/м^2 при приеме два раза в день при длительном приеме. В комбинации с иринотеканом рекомендуемая начальная доза составляет 800 мг/м^2 при применении два раза в день в течение 14 дней с последующим перерывом сроком в 7 дней в комбинации с приемом иринотекана 200 мг/м^2 в 1 день. Включение бевацизумаба в комбинированный курс лечения не влияет на начальную дозу капецитабина. Пациентам, получающим комбинированную терапию цисплатином и капецитабином, рекомендуется проведение премедикации для поддержания адекватного водного баланса и назначение противорвотных лекарственных средств согласно инструкции по медицинскому применению цисплатина перед назначением данного препарата. Премедикация назначением противорвотных препаратов рекомендуется пациентам, получающим комбинированную терапию оксалиплатином и капецитабином перед назначением оксалиплатина. Для пациентов с раком толстой кишки III стадии рекомендуется адьювантная терапия общим сроком в 6 месяцев.

Рак молочной железы

В комбинации доцетакселом рекомендуемая начальная доза капецитабина для лечения метастатического рака молочной железы составляет 1250 мг/м² два раза в день в течение 14 дней с последующей приостановкой сроком в 7 дней в комбинации с приемом доцетаксела дозировкой 75 мг/м² в виде часового внутривенного вливания каждые 3 недели. Рекомендуется премедикация посредством приема таких кортикостероидов, как дексаметазон внутрь, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению доцетаксела для пациентов, получающих комбинацию препаратов капецитабина и доцетаксела.

Расчет дозы для лекарственного средства Капецитабин.

Таблица 1. Стандартная и сниженная доза Капецитабин для начальной дозы 1250 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела

	Доза – по 1250 мг/м ² (2 раза в сутки)				
	Полная доза 1250 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (75 % от начальной дозы) 950 мг/м ²	Сниженная доза (50 % от начальной дозы) 625 мг/м ²
Площадь поверхности тела (м ²)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (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*

Таблица 2. Стандартная и сниженная доза Капецитабин для начальной дозы 1000 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза – по 1000 мг/м ² (2 раза в сутки)				
	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (75 % от начальной дозы) 950 мг/м ²	Сниженная доза (50 % от начальной дозы) 625 мг/м ²
	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤ 1,26*	1150*	1	2	800*	600*
1,27-1,38*	1300*	2	2	1000	600*
1,39-1,52*	1450*	3	2	1100*	750*
1,53-1,66*	1600*	4	2	1200*	800*
1,67-1,78*	1750*	5	2	1300*	800*
1,79-1,92*	1800*	2	3	1400*	900*
1,93-2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07-2,18*	2150*	1	4	1600*	1050*
≥ 2,19*	2300*	2	4	1750*	1100*

Условные обозначения:

...* использование Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, не может обеспечить рекомендуемый режим дозирования.

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Уровень токсичности, вызванный приемом капецитабина, может быть снижен посредством симптоматического лечения и/или изменения дозы (приостановление лечения или сокращение дозы). При сокращении дозы ее уровень не должен повышаться в дальнейшем. Для тех уровней токсичности, которые, по мнению лечащего врача, не представляют собой серьезную угрозу или угрозу жизни пациента, например, алоpecia, нарушение вкусовых ощущений, изменения ногтевых пластин, следует продолжить лечение в такой же дозе без сокращения или приостановления лечения. Пациенты, принимающие капецитабин, должны быть проинформированы о необходимости приостановления лечения незамедлительно при появлении токсичности средней или тяжелой степени тяжести. Дозы капецитабина, которые были пропущены вследствие проявлений токсичности, не замещаются. Ниже представлены рекомендуемые изменения в дозировках в связи с токсичностью:

Таблица 3. План уменьшения дозировки капецитабина (3-недельного курса лечения или продолжительное лечение)

Степень токсичности*	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла терапии (% от начальной дозы)
● Степень 1	Продолжать в той же дозе	Продолжать в той же дозе
● Степень 2		
1 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	100 %
2 появление		75 %
3 появление		50 %
4 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
● Степень 3		
1 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75 %
2 появление		50 %
3 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
● Степень 4		
1 появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50 %
2 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо

*В соответствии с Общими Критериями Токсичности (версия 1) Группы по Проведению Клинических Исследований Национального Института Онкологии Канады (NCIC CTG) или Общими Терминологическими Критериями Нежелательных Явлений (CTCAE) или Программы по Оценке Противоопухолевой Терапии, Национального Института Онкологии США, версия 4.0. Информация по ладонно-подошвенному синдрому и повышенном содержании билирубина в сыворотке крови подробно описана в разделе «Особые указания»

Гематология

Пациентам с исходным уровнем нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ применение капецитабина противопоказано. Если результаты неплановых лабораторных исследований в течение курса лечения выявляют количество нейтрофилов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, то применение капецитабина должно быть прекращено.

Изменение дозы в связи с токсичностью при применении капецитабина в течение 3-недельного курса лечения в комбинации с другими лекарственными средствами.

Изменение дозировки в связи с токсичностью при применении капецитабина в течение 3-недельного курса лечения в комбинации с другими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с Таблицей 3, представленной выше, для капецитабина и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению для другого (-их) лекарственного (-ых) средства (средств).

На начальной стадии курса лечения, если показан перерыв в применении либо капецитабина, либо другого (-их) лекарственного (-ых) средства (средств), вся терапия должна быть приостановлена до момента соблюдения условий, разрешающих возобновление применения всех лекарственных средств.

В течение курса лечения при проявлении токсических воздействий, которые, по мнению лечащего врача, не связаны с применением капецитабина, прием капецитабина должен быть продолжен, в то время как доза другого лекарственного средства должна быть откорректирована в соответствии с надлежащей Инструкцией по медицинскому применению.

При отмене другого (-их) лекарственного (-ых) средства (средств) навсегда лечение капецитабином может быть возобновлено, при условии удовлетворения всех требований по возобновлению приема капецитабина.

Настоящая рекомендация применима по всем показаниям и всем отдельным популяциям.

Изменение дозы в связи с токсичностью при продолжительном применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами.

Изменение дозы в связи с токсичностью при продолжительном применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с Таблицей 3, представленной выше, для капецитабина и в соответствии с инструкцией по медицинскому применению для другого (-их) лекарственного (-ых) средства (средств).

Коррекция дозы в особых случаях.

Нарушение функции печени

Отсутствует надлежащая информация по безопасности и эффективности у пациентов с нарушениями функции печени для рекомендаций по коррекции дозы. Отсутствует информация по нарушению функции печени, вызванной циррозом или гепатитом.

Нарушение функции почек

Капецитабин противопоказан к применению у пациентов, страдающих тяжелой степенью нарушения функции почек (исходный уровень клиренса креатина ниже 30 мл/мин [Кокрофт и Гаулт]). Частота проявления нежелательных реакций 3 или 4 степени у пациентов, страдающих средней степенью нарушения функции почек (исходный уровень клиренса креатина 30-50 мл/мин) повышена по сравнению с общей популяцией. У пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек рекомендуется снижение стартовой дозы 1250 мг/м² на 75 %. Сокращение стартовой дозы 1000 мг/м² у пациентов с умеренным нарушением функции почек не требуется. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (исходный уровень креатина 51-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Тщательный мониторинг и оперативное принятие решения о перерыве терапии рекомендуется у пациентов с развитием нежелательных реакций 2, 3 и 4 степени, и соответствующая коррекция дозы, как показано в Таблице 3. При снижении уровня креатина в процессе лечения ниже 30 мл/мин прием лекарственного средства капецитабин следует прекратить. Настоящие рекомендации по коррекции дозы при нарушении функции почек применимы как к монотерапии, так и к комбинированному лечению (см. раздел «Пациенты пожилого возраста» ниже).

Пациенты пожилого возраста

Во время монотерапии капецитабином нет необходимости в коррекции стартовой дозы. Тем не менее, нежелательные реакции 3 или 4 степени, связанные с проводимой терапией, наблюдаются чаще всего у пациентов ≥ 60 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

При применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами, у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) развивается большее количество нежелательных явлений 3 и 4 степени, включая реакции, приводящие к перерыву в терапии, по сравнению с более молодыми пациентами. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов в возрасте ≥ 60 лет.

— *В комбинации с доцетакселом:* у пациентов возрастом 60 лет и старше наблюдалась повышенная частота развития нежелательных реакций 3 или 4 степени, связанных с проводимой терапией, и нежелательных реакций тяжелой степени, связанных с проводимой терапией (см. раздел «Фармакодинамика»). Для пациентов возрастом 60 лет и старше рекомендуется сокращение начальной дозы до 75 % (950 мг/м² два раза в день). Если у пациентов ≥ 60 лет, которые применяли сокращенную начальную дозу капецитабина в комбинации с доцетакселом, не

наблюдаются признаки токсичности, то дозу капецитабина можно постепенно увеличивать до 1250 мг/м² два раза в день.

Дети

Нет данных о применении капецитабина в детской популяции по показаниям рака толстой кишки, колоректальный рак и рак молочной железы.

Побочное действие.

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности для капецитабина сформирован на основании информации, полученной при лечении 3000 пациентов капецитабином в монотерапии или капецитабином в комбинации с разными режимами химиотерапии по различным показаниям. Профили безопасности капецитабина в качестве монотерапии для метастатического рака молочной железы, метастатического колоректального рака и адьювантного рака толстой кишки поддаются сопоставлению. См. раздел «Фармакодинамика» по дополнительной информации об основных исследованиях, включая план клинического исследования и наиболее значимые результаты.

Наиболее частыми сообщаемыми и/или клинически значимыми нежелательными лекарственными реакциями (ADR), связанными с лечением, являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (в особенности, диарея, тошнота, рвота, боли в области живота, стоматит), ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия), усталость, астения, анорексия, кардиотоксичность, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушенной почечной функцией и тромбозом/эмболией в анамнезе.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (ADR), которые, по мнению экспертов, являются возможными, вероятными или отдаленно связанными с применением капецитабина в качестве монотерапии и в комбинации с разными курсами лечения с применением химиотерапии по многим показаниям, перечислены в Таблице 4 и Таблице 5, соответственно. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

Капецитабин в качестве монотерапии

Таблица 4 приводит нежелательные лекарственные реакции (ADR), связанные с применением капецитабина в качестве монотерапии, на основании сводного анализа информации по безопасности из трех основных исследований, в которых участвовало более 1900 пациентов (исследования M66001, SO14695 и SO14796). Нежелательные лекарственные реакции (ADR) приведены в надлежащих группах частоты проявления в соответствии с всеобщей частотой проявления из сводного анализа.

Таблица 4. Сводный анализ нежелательных лекарственных реакций (ADR) у пациентов, принимающих капецитабин в качестве монотерапии.

Класс систем органов	Очень часто <i>Все степени</i>	Часто <i>Все степени</i>	Нечасто тяжелая и/или жизнеугрожающая (3 и 4 степени) или клинически значимые	Редко/очень редко (Пострегистрационный опыт применения)
<i>Инфекции и инвазии</i>	-	Гипервирусная инфекция, ринофарингит, инфекция нижних дыхательных путей	Сепсис, инфекция мочевых путей, панникулит, тонзиллит, кандидоз ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковая инфекция, инфекция, абсцесс зуба	
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>	-	-	липома	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	-	Нейтропения	Фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, повышенное международное нормализованное отношение (МНО)/ увеличенное протромбиновое время	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	-	-	Гиперчувствительность	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Потеря аппетита	Дегидратация, потеря веса	Диабет, гипокалиемия, нарушение аппетита, нарушение	

			питания, гипертриглицери- демия	
<i>Психические нарушения</i>	-	Бессонница, депрессия	Спутанное сознание, панические атаки, депрессия, пониженное либидо	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	-	Головная боль, сонливость, головокружение, парестезия, дисгевзия	Афазия, нарушение памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия	Токсическая лейкоэнцефалопатия (очень редко)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	-	Повышенная лакримация, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаза	Снижение остроты зрения, диплопия	Стеноз слезных протоков (редко), поражение роговицы (редко), кератит (редко), точечный кератит (редко)
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	-	-	Вертиго, боль в ушах	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	-	-	Нестабильная стенокардия, стенокардия, миокардиальная ишемия, мерцательная аритмия, нарушение сердечного ритма, тахикардия, синусовая тахикардия, учащенное сердцебиение	Фибрилляция желудочков (редко), удлиненный интервал QT (редко), пируэтная желудочковая тахикардия (редко), брадикардия (редко), вазоспазм (редко)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоз глубоких вен, гипертензия, петехиальное кровоизлияние, гипотензия,	

			«приливы», похолодание дистальных отделов конечностей	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	-	Затруднение дыхания, носовое кровотечение, кашель, ринорея	Эмболия легких, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Диарея, рвота, тошнота, стоматит, боли в животе	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта, запор, боли в эпигастрии, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	Кишечная непроходимость, асцит, энтерит, боль внизу живота, воспаление пищевода, дискомфорт в области живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Повышенное содержание билирубина в сыворотке крови, изменение функциональных тестов печени	Желтуха	Печеночная недостаточность (редко), холестатический гепатит (редко)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Ладонно-подошвенный синдром**	Сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, зуд, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, десквамация кожи, дерматит, нарушение пигментации кожи, поражение ногтей	Волдыри, язвы кожи, сыпь, крапивница, реакция фоточувствительности, пальмарная эритема, отек лица, пурпура, синдром реактивации лучевых ожогов	Кожная красная волчанка (редко), тяжелые кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и эпидермальный некролиз (очень редко) (см. раздел «Особые указания»)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединитель-</i>	-	Боли в конечностях, боли в спине, артралгия	Опухание суставов, боли в костях, боли в области лица, скованность, мышечная слабость	

<i>ной ткани</i>				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	-	Гидронефроз, недержание мочи, гематурия, повышение креатина плазмы крови	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	-	-	Вагинальные кровотечения	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Утомляемость, сонливость	Лихорадка, периферические отеки, недомогание, боль в груди	Отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела	

** Основываясь на пострегистрационном опыте применения, продолжительный или тяжелый ладонно-подошвенный синдром со временем может привести к потере отпечатков пальцев

Капецитабин в комбинированной терапии

Таблица 5 приводит нежелательные лекарственные реакции (ADR), связанные с применением капецитабина в комбинации с различными режимами химиотерапии по различным показаниям, на основании информации по безопасности от более 3000 пациентов. Нежелательные реакции (ADR) приведены в соответствующих группах частоты проявления, отмеченной в любом из крупнейших клинических испытаний. Нежелательные лекарственные реакции (ADR) приводят лишь в тех случаях, когда они наблюдаются в дополнении к реакциям на капецитабин в качестве монотерапии или их частота проявления выше по сравнению с капецитабином в качестве монотерапии (см. Таблицу 4). Нечастые нежелательные лекарственные реакции (ADR), которые сообщаются для капецитабина в комбинированной терапии, сопоставимы с нежелательными лекарственными реакциями (ADR), которые сообщаются для капецитабина в монотерапии или в монотерапии применяющимися в комбинации с капецитабином лекарственными средствами (в литературных источниках/или соответствующей сводной характеристике лекарственного средства).

Некоторые из нежелательных лекарственных реакций (ADR) представляют собой реакции, которые, как правило, отмечаются в комбинации лекарственных средств (например, периферическая сенсорная нейропатия в комбинации с доцетакселом или оксалиплатином, артериальная гипертензия в комбинации с бевацизумабом); тем не менее, нельзя исключать обострение, причиной которого является терапия с применением капецитабина.

Таблица 5. Сводный анализ нежелательных лекарственных реакций (ADR) у пациентов, принимающих капецитабин в комбинированной терапии в дополнении к реакциям на капецитабин в качестве монотерапии или при более высокой частоте возникновения по сравнению с капецитабином в качестве монотерапии.

Класс систем органов	Очень часто <i>Все степени</i>	Часто <i>Все степени</i>	Редко/очень редко (Пострегистрационный опыт применения)
<i>Инфекции и инвазии</i>	-	Опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, + инфекция герпеса полости рта	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	+Нейтропения, +лейкопения, +анемия, +нейтропеническая лихорадка, тромбоцитопения	Подавление деятельности костного мозга, +фебрильная нейтропения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	-	Гиперчувствительность	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита	Гипокалиемиа, гипонатриемиа, гипомагниемиа, гипокальциемиа, гипергликемиа	
<i>Психические нарушения</i>	-	Расстройство сна, тревога	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головная боль	Нейротоксичность, тремор, невралгия, реакция гиперчувствительности, гипестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Повышенное слезотечение	Нарушение зрения, сухость, боль в глазах, снижение остроты зрения, нечеткость зрения	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	-	Звон в ушах, тугоухость	

Нарушения со стороны сердца	-	Фибрилляция предсердий, ишемия миокарда/инфаркт миокарда	
Нарушения со стороны сосудов	Отек нижних конечностей, повышение артериального давления, + эмболия и тромбоз	Гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Боль в горле, дизестезия глотки	Икота, боль в глотке и гортани, дисфония	
Желудочно-кишечные нарушения	Запор, диспепсия	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, кровотечение из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия в области рта, дискомфорт в области живота	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	Нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, изменение ногтей	Гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость	
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия, артралгия, боль в конечностях	Боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия	Почечная недостаточность вследствие дегидратации (редко)

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Лихорадка, слабость, + вялость, чувствительность к высоким и низким температурам	Воспаление слизистой оболочки, боль в конечностях, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, + лихорадка, инфузионная реакция, реакция в месте введения лекарственного средства, боль в месте инъекции лекарственного средства	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>	-	Кровоподтеки	

+ подсчет частоты проявлений основывается на нежелательных лекарственных реакций (ADR) всех степеней для каждого проявления. Для проявления с пометкой «+» подсчет частоты проявления основывается на нежелательных лекарственных реакций (ADR) 3-4 степеней. Нежелательные лекарственные реакции (ADR) распределяются в соответствии с наивысшей частотой возникновения, отмеченной в любом из основных испытаний по комбинированному лечению.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ладонно-подошвенный синдром (см. раздел «Особые указания»)

При использовании в дозе 1250 мг/м² два раза в день с 1 по 14 день 3-недельного цикла частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней тяжести составила 53-60 % в исследованиях капецитабина в режиме монотерапии (включая исследования адъювантной терапии рака толстой кишки, метастатического колоректального рака и рака молочной железы), частота 63 % была отмечена в группе испытуемых, которые принимали капецитабин/доцетаксел для лечения метастатического рака молочной железы. В исследованиях комбинированной терапии с капецитабином, принимаемым в дозе 1000 мг/м² дважды в день с 1 по 14 день каждые 3 недели, частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней тяжести составила 22-30 %.

Мета-анализ 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших монотерапию капецитабином или комбинированную терапию капецитабином с различными режимами химиотерапии по различным показаниям (рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы), показал, что ладонно-подошвенный синдром (все степени) проявился у 2066 (43 %) пациентов в течение среднего времени в 239 [95 % доверительный интервал 201-288] дней после начала терапии капецитабином. В результате всех исследований были выявлены следующие коварианты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития ладонно-подошвенного синдрома: повышение начальной дозы капецитабина (в граммах), понижение кумулятивной дозы (0,1 кг), повышение относительной интенсивности дозы в течение первых шести недель, удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет), женский пол, исходно удовлетворительный общесоматический статус ECOG (0 по сравнению с > 1).

Диарея (см. раздел «Особые указания»)

Диарея наблюдалась у 50 % пациентов в ходе терапии капецитабином.

В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включающих более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены коварианты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), удлинение исследуемого периода

(в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Следующие коварианты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы (0,1 кг) и увеличение относительной интенсивности дозы в первые шесть недель терапии.

Кардиотоксичность (см. раздел «Особые указания»)

В дополнение к нежелательным лекарственным реакциям (ADR), которые были описаны в таблицах 4 и 5, а также в результате анализа профиля безопасности 7 клинических исследований при участии 949 (2 фаза III и 5 фаза II клинических исследований метастатического колоректального рака и метастатического рака молочной железы) пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0,1 %): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия.

Энцефалопатия

В дополнение к нежелательным лекарственным реакциям (ADR), которые были описаны в таблицах 4 и 5, а также на основании 7 клинических исследований, энцефалопатия также ассоциировалась с приемом капецитабина в качестве монотерапии (частота менее 0,1 %).

Отдельные популяции

Пациенты пожилого возраста (см. раздел «Способ применения и дозировка»)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, принимавших капецитабин в качестве монотерапии, а также в ходе анализа пациентов, получавших капецитабин в комбинации с доцетакселом, было выявлено увеличение частоты развития серьезных нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степеней, связанных с лечением, по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет. Пациенты в возрасте ≥ 60 лет, получавшие капецитабин в комбинации с доцетакселом, также раньше выбывали из исследования вследствие развития нежелательных реакций, по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет.

В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, увеличение возраста (на каждые 10 лет) повышает риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался.

Пол

В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что у пациентов женского пола риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи был выше, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозировка», «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с нарушением функции почек, принимавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степеней по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36 % (n=268) пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с (41 % (n=257) пациентов с нарушением функции почек легкой степени и (54 % (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел «Фармакокинетика»). Среди пациентов с нарушением функции почек средней степени наиболее часто отмечалось снижение дозы капецитабина (44 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (33 %) и пациентами с нарушением функции почек легкой степени (32 %). Отмечалось также увеличение количества пациентов, выбывших из исследования на ранних стадиях (21 % пациентов, выбывших из исследования в течение первых двух циклов) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (5 %) и пациентов с нарушением функции почек легкой степени (8 %).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях.

Противопоказания.

- Случаи тяжелых и непредвиденных реакций на терапию фторпиримидином;
- гиперчувствительность к капецитабину или любым вспомогательным веществам лекарственного средства, или фторурацилу;
- пациентам, с известным полным отсутствием активности дигидропиридиндегидрогеназы (ДПД);
- в течение беременности и периода грудного вскармливания;
- пациентам, с тяжелой степенью лейкопении, нейтропении или тромбоцитопении;
- пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени;
- пациентам с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин);
- терапия соривудином или его аналогами, такими как бривудин;
- при наличии противопоказаний к любому лекарственному средству, входящему в режим комбинированной терапии, такое лекарственное средство не должно применяться.

С осторожностью.

При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, в возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Передозировка.

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение желудочно-кишечного тракта и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга. Лечение передозировки должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

Особые указания.

Дозолимитирующая токсичность

Дозолимитирующие проявления токсичности включают диарею, боли в области живота, тошноту, стоматит и ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная кожная реакция, ладонно-подошвенная эритродизестезия). Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены лекарственного средства, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене лекарственного средства.

Диарея

Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию и возмещение потери электролитов. Следует назначать стандартные противодиарейные лекарственные средства (например, лоперамид). Согласно критериям Национального Института Онкологии Канады (NCIC CTC, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время; диарея 3 степени – как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции; диарея 4 степени – как учащение стула до 10 и

более раз в сутки, появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу лекарственного средства (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять при первых признаках ее появления. Дегидратация может быстро развиваться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в особенности у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием. Острая почечная недостаточность в качестве осложнения, вызванного дегидратацией, может привести к летальному исходу. При развитии дегидратации 2 степени (или выше), лечение капецитабином следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Следует произвести коррекцию дозы лекарственного средства в соответствии с нежелательным явлением, приведшим к дегидратации (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Ладонно-подошвенный синдром

Ладонно-подошвенный синдром также известен, как ладонно-подошвенная кожная реакция, ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией. Ладонно-подошвенный синдром 1 степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом.

Ладонно-подошвенный синдром 2 степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3 степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. Продолжительная или тяжелая степень ладонно-подошвенного синдрома (2 степень и выше) может привести к изменению отпечатков пальцев, что может препятствовать идентификации пациента. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2 или 3 степени терапию капецитабином следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1 степени. При возникновении синдрома 3 степени последующие дозы капецитабина должны быть уменьшены. Витамин В6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении капецитабина в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии лекарственным средством Капецитабин.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность при использовании терапии фторпиримидином включает в себя инфаркт миокарда, стенокардию, аритмию, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения ЭКГ (а также весьма редкие случаи удлиненного интервала QT). Эти нежелательные явления более характерны для больных, имеющих ишемическую болезнь сердца в анамнезе. Наблюдались сердечные аритмии (включая фибрилляцию желудочков, двунаправленную веретенообразную желудочковую тахикардию и брадикардию), стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердца и кардиомиопатия у пациентов, принимающих капецитабин. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).

Гипо- или гиперкальциемия

Гипо- или гиперкальциемия сообщались во время лечения капецитабином. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипо- или гиперкальциемией (см. раздел «Побочное действие»).

Заболевания центральной и периферической нервной системы

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеванием центральной и периферической нервной системы, например, метастазами в головной мозг или невропатией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сахарный диабет или нарушение электролитного баланса

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с сахарным диабетом или нарушением электролитного баланса в связи с тем, что их состояние может ухудшаться во время лечения капецитабином.

Антикоагулянты кумаринового ряда

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина капецитабин значительно увеличил площадь под кривой (AUC) S-варфарина (57 %). Результаты исследования предполагают взаимодействие, в основе которого лежат подавление изофермента P4502C9 цитохрома под влиянием капецитабина. У пациентов, одновременно получавших капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда перорально, необходимо регулярно контролировать реакцию на антикоагулянты (величину международного нормализованного отношения (МНО) или протромбиновое время), а также должным образом корректировать дозу антикоагулянтов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции печени

При отсутствии информации по безопасности и эффективности у пациентов, страдающих нарушением функции печени, необходимо соблюдать осторожность при легкой или умеренной степени нарушения функции печени вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени. Прием капецитабина должен быть приостановлен при повышении, связанном с проводимой терапией, уровня билирубина $> 3,0 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) или повышении, связанным с проводимой терапией, уровня печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) $> 2,5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы). Проведение терапии можно возобновить при снижении концентрации билирубина до $\leq 3,0 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) и уровня печеночных аминотрансфераз до $2,5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы).

Нарушение функции почек

Частота развития нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести была выше у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина составляет 30-50 мл/мин) по сравнению с общей популяцией (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Противопоказания»).

Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)

В редких случаях непредвиденные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, воспаление слизистых оболочек, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с 5-фторурацилом (5-ФУ), обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). У пациентов со снижением или полным отсутствием активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (фермента, участвующего в расщеплении фторурацила) повышен риск развития тяжелых жизнеугрожающих или фатальных нежелательных реакций, обусловленных применением фторурацила. Несмотря на тот факт, максимальный риск развития жизнеугрожающих или фатальных явлений токсичности отмечается у пациентов с определенными гомозиготами или определенным набором гетерозиготных мутаций в локусе гена *DPYD*, вызывающих полный или частичный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (как определено в лабораторных тестах). Таким пациентам не следует назначать терапию лекарственным средством Капецитабин (см. раздел «Противопоказания»). Для пациентов с полным

дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) отсутствуют дозы, отвечающие профилю безопасности.

У пациентов с частичным дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (например, у пациентов с мутацией гетерозигот гена *DPYD*), в случае если польза терапии лекарственным средством Капецитабин (с учетом возможности применения альтернативных нефторпиримидиновых химиотерапевтических схем лечения) превышает потенциальный риск, следует соблюдать особую осторожность. У таких пациентов необходимо производить последовательный мониторинг и коррекцию дозы с учетом проявления токсичности. Для пациентов с частичной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), которая измеряется посредством определенных тестов, отсутствует точная величина дозы в связи с отсутствием достаточного количества информации.

У пациентов с невыявленным дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), получающих терапию капецитабином, могут возникнуть жизнеугрожающие явления токсичности, проявляющиеся симптомами острой передозировки (см. раздел «Передозировка»). В случае возникновения явлений острой токсичности 2-4 степени необходимо немедленно прекратить терапию. Решение о полном прекращении терапии должно быть основано на клинической оценке дебюта, длительности и тяжести наблюдаемых явлений токсичности.

Офтальмологические осложнения

Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения офтальмологических осложнений, таких как кератит или патологии роговицы, особенно в случае наличия нарушений со стороны органа зрения в анамнезе. В случае развития осложнений со стороны органа зрения необходимо назначить соответствующее лечение.

Серьезные кожные реакции

Лекарственное средство Капецитабин может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения лекарственного средства Капецитабин прием лекарственного средства следует прекратить и не возобновлять.

В связи с тем, что лекарственное средство содержит безводную лактозу в качестве вспомогательного средства, пациентам, страдающим от редких наследственных заболеваний непереносимости галактозы, дефицита Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать настоящее лекарственное средство.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Исследования по взаимодействию проводились только на взрослых пациентах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Субстраты цитохрома P450C9

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось, за исключением варфарина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с субстратами 2C9 (например, фенитоин). Смотри также взаимодействие с антикоагулянтами кумаринового ряда ниже, а также раздел «Особые указания».

Антикоагулянты кумаринового ряда

У пациентов, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда, такими как варфарин и фенпрокумон, сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев после начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях – в течение одного месяца после ее завершения. В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил площадь кривой (AUC) S-варфарина на 57 %, а величину международного нормализованного отношения (МНО) –

на 91 %. В связи с тем, что метаболизм R-варфарина не подвергся воздействию, настоящие результаты показывают, что капецитабин снижает содержание изофермента 2С9, но не оказывает воздействия на изоферменты 1А2 и 3А4. У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО)), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Фенитоин

При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме, что приводило к появлению симптомов интоксикации фенитоином в отдельных случаях. У пациентов, получающих одновременно фенитоин и капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Фолиновая кислота/фолиевая кислота

При исследовании капецитабина при одновременном приеме с фолиновой кислотой не было отмечено значительного воздействия на фармакодинамические параметры капецитабина и его метаболитов. Тем не менее, фолиновая кислота оказала воздействие на фармакодинамические параметры капецитабина. Его токсичность может быть увеличена посредством фолиновой кислоты: максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в качестве интермиттирующего режима составила 3000 мг/м^2 в день, в то время как максимально переносимая доза (МПД) составляла лишь 2000 мг/м^2 в день в комбинации с фолиновой кислотой (30 мг для перорального приема). Увеличенный уровень токсичности может иметь значение при переходе с терапии 5-фторурацилом (5-ФУ)/лейковорином на терапию капецитабином, а также для усиления посредством фолиновой кислоты дефицита соли фолиевой кислоты в связи со схожестью между фолиновой кислотой и фолиевой кислотой.

Соривудин и его аналоги

Было описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и 5-фторурацила (5-ФУ), в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на дигидропиримидиндегидрогеназу (ДПД). Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать капецитабин одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина (см. раздел «Противопоказания»). Следует соблюдать как минимум 4-недельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами, такими как бривудин, и началом лечения капецитабином.

Антацид

Проводилось исследование воздействия гидроксида алюминия и гидроксида магния, содержащего антацид, на фармакокинетические параметры капецитабина. Было отмечено небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ)) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-дезоксидезокси-5-фторуридин, 5-фторурацил и α -фтор- β -аланина (5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ)) исследуемые средства влияния не оказывали.

Аллопуринол

Наблюдались взаимодействия аллопуринола с 5-фторурацилом (5-ФУ) с возможным снижением эффективности 5-фторурацила (5-ФУ). Следует избегать одновременного приема аллопуринола и капецитабина.

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в комбинации с интерфероном 2-альфа (3 международных млн-единицы/ м^2 в сутки) составила 2000 мг/м^2 в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки.

Лучевая терапия

Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м² в день при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-дневном курсе лучевой терапии, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в монотерапии в интермиттирующем режиме составила 3000 мг/м² в сутки.

Оксалиплатин

Клинически значимой разницы в экспозиции капецитабина или метаболитов оксалиплатина (свободной платины или общей платины) при комбинированном применении капецитабина и оксалиплатина, независимо от присутствия бевацизумаба, не отмечено.

Бевацизумаб

Клинически значимого эффекта бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено.

Взаимодействие с продуктами питания

В ходе всех клинических испытаний пациенты были проинструктированы принимать капецитабин в течение 30 минут после приема пищи. В связи с тем, что настоящая информация по безопасности и эффективности основывается на приеме лекарственного средства с пищей, капецитабин рекомендуется для приема во время еды. Прием во время еды понижает уровень абсорбции капецитабина (см. раздел «Фармакокинетика»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Лекарственное средство Капецитабин обладает небольшим или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как головокружение, слабость или тошнота, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Условия хранения и срок годности.

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года.

Не применять лекарственное средство после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска.

По рецепту.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ или из алюминиевой фольги и пленки ПВХ/Аклар.

По 1 или 12 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Информация о производителе/заявителе.

Произведено: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия.

Упаковано: ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов»,

Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский район, пос. Альба, ул. Заводская, 1.