

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Капецитабин

**Регистрационный номер:** ЛП-003134 от 10.08.2015

**Торговое название препарата:** Капецитабин

**Международное непатентованное название:** Капецитабин

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

#### Действующее вещество:

Капецитабин 150 мг, 500 мг

#### Вспомогательные вещества:

Гипромеллоза – 3,0 мг/ 10,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) – 9,3 мг/ 31,0 мг, коповидон – 1,5 мг/ 5,9 мг, кроскармеллоза натрия – 4,8 мг/ 16,0 мг, лактозы моногидрат – 30,6 мг/ 102,0 мг, магния стеарат – 2,25 мг/ 7,5 мг, тальк – 1,95 мг/ 6,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15,6 мг/ 52,0 мг.

*Готовая водорастворимая пленочная оболочка:* 6,0 мг/ 20,0 мг (Состав оболочки:

Гипромеллоза – 74,2 %, макрогол 6000 – 14,3 %, титана диоксид – 3,5 %, тальк – 2,3 %, краситель железа оксид желтый – 4,3 %, краситель железа оксид красный – 1,4 %).

#### Описание

Для дозировки 150 мг: круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой, от светло-коричневого до коричневого цвета.

Для дозировки 500 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-коричневого до коричневого цвета.

На поперечном разрезе таблетка белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит

**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, тогда как *in vivo* превращается во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.

Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма. Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального применения капецитабина больным раком толстой кишки концентрация ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях в 3,2 раза. Соотношение концентраций ФУ в ткани опухоли и плазме – 21,4, соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8,9. 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, толстой кишки, шейки матки и яичников содержится больше тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезоксидезокси-5-фторуридин) в ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксидуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N<sup>5-10</sup>-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой с образованием третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидина трифосфата, 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 уридина трифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты, 5'-дезоксидифлюроцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Одновременный прием пищи уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита, ФУ, влияет незначительно. При применении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день максимальные концентрации (C<sub>max</sub>) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составили, соответственно: 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) составляло: 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34 ч, а AUC<sub>0-∞</sub> – 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг×ч/мл, соответственно. Для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связь с белками (главным образом, с альбумином) составляет 54 %, 10 %, 62 % и 10 %, соответственно.

Карбоксилэстераза печени осуществляет первое метаболическое превращение капецитабина в 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 ФУ происходит, преимущественно, в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы.

AUC для ФУ в 6-22 раза меньше, чем после в/в струйного введения ФУ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в ФУ и метаболиты ФУ. Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов – дигидро-5-фторурацила (ФУН<sub>2</sub>), 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК) и альфа-фтор-бета-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляют соответственно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23 часа. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день одинаковы. AUC ФУ увеличивается к 14-ому дню на 30-35% и больше не возрастает (22 день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носят дозозависимый характер. После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом почками - 95,5%, кишечником - 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 капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C<sub>max</sub> и AUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печень до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не оказывали достоверного влияния на фармакокинетику 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ.

*Больные с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени.*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения биоактивности и фармакокинетики капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике у больных с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

*Больные с нарушением функции почек.*

Результаты фармакокинетического исследования, проведенного у онкологических больных с различной (от легкой до тяжелой) степенью почечной недостаточности, указывают, что фармакокинетика капецитабина и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР (увеличение AUC на 35% - при снижении КК на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении КК на 50%). ФБАЛ – метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью.

*Больные пожилого возраста.*

Возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и ФУ. AUC ФБАЛ увеличивалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше (увеличение возраста на 20% сопровождалось увеличением AUC ФБАЛ на 15%), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек.

*Раса.*

Фармакокинетика капецитабина у пациентов негроидной расы не отличалась от таковой у пациентов европеоидной расы.

### **Показания к применению**

#### ***Рак молочной железы***

- Комбинированная терапия с доцетакселом местнораспространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей антрациклины.
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами и антрациклинами, или при наличии противопоказаний к ним.

#### ***Колоректальный рак***

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

#### ***Рак желудка***

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к капецитабину или другим компонентам препарата;
- Повышенная чувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе;
- Установленный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), как и для других фторпиримидинов;
- Одновременный прием с соривудином или его химическими аналогами, например, бривудином;
- Печеночная недостаточность тяжелой степени;
- Тяжелая лейкопения, нейтропения (менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ );
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Если существуют противопоказания к любому другому препарату комбинированной схемы терапии, то этот препарат нельзя применять.

### **С осторожностью**

Ишемическая болезнь сердца, почечная недостаточность средней степени (КК 30-50 мл/мин), печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести, пожилой возраст (60 лет и старше), одновременный прием с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, заболевания центральной и периферической нервной системы, сахарный диабет и нарушения водно-электролитного баланса, гипо- и гиперкальциемия, сердечно-сосудистые заболевания (аритмии, стенокардия) в анамнезе, заболевания глаз в анамнезе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### ***Беременность***

Исследований по применению капецитабина у беременных женщин нет, однако, на основании фармакологических и токсикологических характеристик препарата можно предположить, что капецитабин может оказать повреждающее действие на плод. В исследованиях репродуктивности на животных применение капецитабина сопровождалось увеличением гибели эмбрионов и тератогенным действием, что является ожидаемым эффектом производных фторпиримидина. Капецитабин следует считать потенциальным тератогеном для человека. Применение капецитабина во время беременности противопоказано.

#### ***Период грудного вскармливания***

У лактирующих мышей в молоке было обнаружено значительное количество капецитабина и его метаболитов. Неизвестно, выделяется ли капецитабин с грудным молоком человека. При лечении капецитабином грудное вскармливание следует прекратить.

#### ***Женщины репродуктивного возраста***

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать наступления беременности в период лечения капецитабином. Во время терапии капецитабином и как минимум в течение 3 месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если у пациентки наступает

беременность в период приема капецитабина, ей необходимо объяснить, какую потенциальную опасность несет данный препарат плоду.

### **Способ применения и дозы**

Капецитабин принимают внутрь, не позднее чем через 30 минут после еды, запивая водой.

### **Стандартный режим дозирования**

#### **Монотерапия**

*Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы*

Рекомендованная доза препарата составляет 2500 мг/м<sup>2</sup> в сутки, разделенная на 2 приема по 1250 мг/м<sup>2</sup> утром и вечером в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

#### **Комбинированная терапия**

*Рак молочной железы*

В комбинации с доцетакселом препарат назначают в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом. Доцетаксел вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде часовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

*Колоректальный рак и рак желудка*

В составе комбинированной терапии доза капецитабина должна быть снижена до 800-1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки при непрерывном приеме. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу капецитабина. Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина в соответствии с инструкцией по применению цисплатина и оксалиплатина при применении их в комбинации с капецитабином.

В адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии рекомендованная продолжительность терапии капецитабином составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов.

#### **В комбинации с цисплатином**

Препарат назначают по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в виде 2-часовой внутривенной инфузии, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза капецитабина назначается вечером в первый день цикла, последняя – утром на 15 день цикла.

#### **В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом**

Препарат назначают по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза капецитабина назначается вечером в 1-й день цикла, последняя – утром на 15-й день цикла. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 30-90 минут, первая инфузия назначается в 1-й день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой внутривенной инфузии.

#### **В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины**

Препарат назначают по 625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в непрерывном режиме в комбинации с эпирубицином (50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели внутривенно болюсно начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> или оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup>) должен быть введен в 1-й день цикла в виде в/в инфузии в течение 2 ч, далее 1 раз в 3 недели.

#### **В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом**

Препарат назначают по 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом. Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в 1-й день цикла. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в 1-й день цикла.

Дозу препарата рассчитывают в зависимости от площади поверхности тела. Ниже приведенные таблицы 1 и 2 показывают стандартные и сниженные дозы капецитабина для начальной дозы 1250 мг/м<sup>2</sup> или 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

**Таблица 1.**

**Стандартные и сниженные дозы препарата Капецитабин для начальной дозы 1250 мг/м<sup>2</sup>, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела**

|  | Доза 1250 мг/м <sup>2</sup> (2 раза в сутки) |                            |                                            |
|--|----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
|  | Полная доза 1250 мг/м <sup>2</sup>           | Количество таблеток 150 мг | Сниженная доза (75% от сниженной дозы (50% |
|  |                                              |                            |                                            |

| Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | Доза на прием (мг) | и/или 500 мг на 1 прием (утром и вечером) |       | начальной дозы) 950 мг/м <sup>2</sup> | от начальной дозы) 625 мг/м <sup>2</sup> |
|--------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|-------|---------------------------------------|------------------------------------------|
|                                            |                    | 150мг                                     | 500мг | Доза на 1 прием, мг                   | Доза на 1 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.**

**Стандартные и сниженные дозы препарата Капецитабин для начальной дозы 1000 мг/м<sup>2</sup>, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела**

| Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | Доза 1000 мг/м <sup>2</sup> (2 раза в сутки) |                                                                      |       |                                                              |                                                              |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                            | Полная доза 1000 мг/м <sup>2</sup>           | Количество таблеток 150 мг и/или 500 мг на 1 прием (утром и вечером) |       | Сниженная доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м <sup>2</sup> | Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м <sup>2</sup> |
| Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> ) | Доза на прием (мг)                           | 150мг                                                                | 500мг | Доза на 1 прием, мг                                          | Доза на 1 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                                                         |

### **Коррекция дозы в ходе лечения**

#### Общие рекомендации

Явления токсичности при лечении капецитабином можно устранить при помощи симптоматической терапии и/или изменения дозы препарата (прервав лечение или уменьшив дозу препарата). Если дозу капецитабина пришлось уменьшить, то в последующем ее нельзя повышать.

Если по оценке лечащего врача токсический эффект капецитабина не носит серьезного или угрожающего жизни больного характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

При токсичности 1-ой степени дозу не меняют. При токсичности 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом следует прервать. При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии капецитабином может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в таблице 3.

При развитии признаков токсичности 4-ой степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1-ой степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от начальной. Пациент должен немедленно сообщить врачу о

развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием капецитабина при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата, то эти дозы не восполняются.

#### *Гематологическая токсичность*

Не следует применять капецитабин у пациентов с исходным уровнем нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или исходным уровнем тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Следует прервать терапию капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей количество нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов менее  $75 \times 10^9/\text{л}$  (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

**Таблица 3.**

#### **Схема коррекции дозы капецитабина (3-х недельный цикл или при продолжительном лечении).**

| <b>Степень токсичности в соответствии с критериями по NCIC*</b> | <b>Изменения дозы во время цикла лечения</b>                                                                                                                                                         | <b>Коррекция дозы на следующий цикл терапии (% от начальной дозы)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Степень 1                                                       | Продолжать в той же дозе                                                                                                                                                                             | Продолжать в той же дозе                                              |
| <b>Степень 2</b>                                                |                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
| 1-ое появление                                                  | Прервать лечение до исчезновения симптомов или уменьшения тяжести токсичности до степени 0-1                                                                                                         | 100 %                                                                 |
| 2-ое появление                                                  |                                                                                                                                                                                                      | 75%                                                                   |
| 3-ое появление                                                  |                                                                                                                                                                                                      | 50%                                                                   |
| 4-ое появление                                                  | Прекратить лечение полностью                                                                                                                                                                         | Не применимо                                                          |
| <b>Степень 3</b>                                                |                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
| 1-ое появление                                                  | Прервать лечение до исчезновения симптомов или уменьшения тяжести токсичности до степени 0-1                                                                                                         | 75%                                                                   |
| 2-ое появление                                                  |                                                                                                                                                                                                      | 50%                                                                   |
| 3-ое появление                                                  |                                                                                                                                                                                                      | Не применимо                                                          |
| <b>Степень 4</b>                                                |                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
| 1-ое появление                                                  | Прекратить лечение полностью или, если лечащий врач считает, что в интересах пациента продолжать терапию, возобновить после исчезновения симптомов или уменьшения тяжести токсичности до степени 0-1 | 50%                                                                   |
| 2-ое появление                                                  | Прекратить лечение полностью                                                                                                                                                                         | Не применимо                                                          |

\*В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального института рака Канады (NCIC CTG, версия 1) или общими терминологическими критериями нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии подробно описаны в разделе «Особые указания».

#### *Общие рекомендации при комбинированной терапии*

В случае возникновения явлений токсичности при проведении комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по коррекции дозы капецитабина, указанных в таблице 3, и соответствующих рекомендаций в инструкциях по применению других препаратов.

В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка с приемом капецитабина или другого (-их) препарата (-ов), следует отложить прием всех препаратов до тех пор, пока не будут достигнуты условия для возобновления терапии всеми препаратами.

Если во время проведения цикла комбинированной терапии явления токсичности, по мнению врача, не связаны с применением капецитабина, то терапию капецитабином следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению. Если другой (-ие) препарат (-ы) приходится отменить, лечение капецитабином можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии капецитабином. Данные рекомендации применимы в отношении всех показаний и всех особых групп пациентов.

#### **Коррекция дозы в особых случаях**

### *Нарушение функции печени у пациентов с метастазами в печень*

Не требуется изменения начальной дозы у пациентов с метастазами в печень и нарушением функции печени легкой или средней степени. Однако этих больных следует тщательно наблюдать. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось. Капецитабин не следует назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

### *Нарушение функции почек*

Капецитабин противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) ниже 30 мл/мин). Риск возникновения 3 и 4 степени побочных реакций у пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл / мин) в начале лечения увеличивается по сравнению с остальными пациентами. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести в начале лечения почек рекомендуется снижение дозы до 75 % от начальной дозы 1250 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести снижение дозы не требуется при начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>. Пациентам с легкой формой почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин в начале лечения) коррекция начальной дозы не требуется.

Тщательный контроль и незамедлительное прерывание курса лечения рекомендуется при возникновении симптомов токсичности 2-й, 3-й или 4-й степени во время лечения с последующей коррекцией дозы, как указано в таблице 3 выше. Если рассчитанный КК снижается в процессе лечения до значения ниже 30 мл/мин, то прием капецитабина следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы при почечной недостаточности относятся как к монотерапии капецитабином, так и комбинированному лечению. Расчет дозы приведен в таблицах 1 и 2.

### *Детский возраст*

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

При монотерапии капецитабином нет необходимости в коррекции дозы. Однако тяжелые нежелательные явления 3-ей и 4-ой степени, связанные с проводимой терапией, развиваются у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых.

При использовании капецитабина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у пожилых пациентов (в возрасте > 65 лет) нежелательные реакции 3-ей и 4-ой степени тяжести, а также нежелательные реакции, потребовавшие отмены терапии, отмечались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния больных пожилого возраста.

При лечении в комбинации с доцетакселом у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечается увеличение частоты нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Для больных в возрасте 60 лет и старше, которые получают комбинацию капецитабина с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу капецитабина до 75% (950 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки). В случае отсутствия проявлений токсичности, доза может быть увеличена до 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки. Расчет дозы приведен в таблице 1.

При лечении в комбинации с иринотеканом у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снизить начальную дозу капецитабина до 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки.

### **Побочное действие**

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом капецитабина, были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, повышенная утомляемость, астения, анорексия, кардиотоксичность, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе, а также тромбозы/эмболии. Побочные эффекты возможно причинно-связанные с применением препарата, приведены в таблицах 4 и 5 с указанием частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

**Таблица 4.**

**Побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов, принимавших капецитабин в качестве монотерапии.**

| <b>Системы органов</b> | <b>Очень часто<br/>(все степени)</b> | <b>Часто (все<br/>степени)</b> | <b>Нечасто (тяжелые<br/>и/или угрожающие<br/>жизни (3-4<br/>степени), либо<br/>считающиеся<br/>клинически<br/>значимыми)</b> | <b>Редко</b> |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|

|                                                                          |           |                                                                               |                                                                                                                                                                                                     |   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>                           | -         | Герпесвирусные инфекции, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей      | Сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба                      | - |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i> | -         | -                                                                             | Липома                                                                                                                                                                                              | - |
| <i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>                  | -         | Нейтропения, анемия                                                           | Фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени | - |
| <i>Со стороны иммунной системы</i>                                       | -         | -                                                                             | Повышенная чувствительность                                                                                                                                                                         | - |
| <i>Со стороны обмена веществ и питания</i>                               | Анорексия | Обезвоживание, снижение массы тела                                            | Снижение аппетита, расстройство пищеварения, сахарный диабет, гипокалиемия, гипертриглицеридемия                                                                                                    | - |
| <i>Нарушения психики</i>                                                 | -         | Бессонница, депрессия                                                         | Спутанность сознания, панические атаки, снижение либидо, подавленное настроение                                                                                                                     | - |
| <i>Со стороны нервной системы</i>                                        | -         | Головная боль, вялость, головокружение (кроме вертиго), парестезии, дисгевзия | Афазия, нарушения памяти, атаксия, обмороки, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия, токсическая лейкоэнцефалопатия                                               | - |



|                                                                      |                                                                   |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                   |              |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Со стороны органа зрения                                             | -                                                                 | Повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз                                                 | Снижение остроты зрения, диплопия                                                                                                                                                 | -            |
| Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения                      | -                                                                 | -                                                                                                         | Вертиго, боль в ушах                                                                                                                                                              | -            |
| Со стороны сердца                                                    | -                                                                 | -                                                                                                         | Стенокардия, в т.ч. нестабильная, ишемия миокарда, аритмия, наджелудочковая аритмия (в том числе фибрилляция предсердий), тахикардия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения | -            |
| Со стороны сосудов                                                   | -                                                                 | Тромбофлебит                                                                                              | Тромбоз глубоких вен, повышение/понижение артериального давления, петехии, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей                                                  | -            |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | -                                                                 | Одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея                                                             | Эмболия легочной артерии, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке                                                                         | -            |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Диарея, рвота, тошнота, стоматит (в т.ч. язвенный), боль в животе | Желудочно-кишечные кровотечения, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту | Кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, эзофагит, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, колит, кровь в стуле                   | -            |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей                             | -                                                                 | Гипербилирубинемия, изменения функциональных тестов печени                                                | Желтуха                                                                                                                                                                           | -            |
| Со стороны кожи и подкожных тканей                                   | Синдром ладонно-подоплашвенной эритроцитозестезии                 | Кожная сыпь, алопеция, макулярная                                                                         | Кожные язвы, волдыри, лучевой дерматит,                                                                                                                                           | Трещины кожи |

|                                                            |                                              |                                                                                                                                  |                                                                                                     |   |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|                                                            |                                              | сыпь, эритема, сухость кожи, зуд, гиперпигментация кожи, шелушение кожи, дерматиты, изменения ногтей, нарушение пигментации кожи | крапивница, реакции фоточувствительности, ладонная эритема, отек лица, пурпура                      |   |
| <i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> | -                                            | Боли в конечностях, боли в спине, артралгия                                                                                      | Опухание суставов, боль в костях, лицевая боль, скованность суставов, мышечная слабость             |   |
| <i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>              | -                                            | -                                                                                                                                | Гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение концентрации креатинина в плазме крови | - |
| <i>Со стороны половых органов и молочной железы</i>        | -                                            | -                                                                                                                                | Вагинальные кровотечения                                                                            | - |
| <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>     | Повышенная утомляемость, астения, сонливость | Лихорадка, периферические отеки, недомогание, слабость, боль в груди                                                             | Отеки, озноб, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, дрожь.                            | - |

**Таблица 5.**

**Побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов, принимавших капецитабин в составе комбинированной терапии в дополнение к реакциям, зарегистрированным при монотерапии капецитабином, либо наблюдавшиеся с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином.**

| <b>Система органов</b>                                  | <b>Очень часто (все степени)</b>                                                           | <b>Часто (все степени)</b>                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>          | -                                                                                          | Опоясывающий герпес, инфекция, инфекции мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекции, герпес полости рта |
| <i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i> | Нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры | Миелосупрессия, фебрильная нейтропения                                                                                                                                               |

|                                                                             |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | выше 38°C), лейкопения, анемия, тромбоцитопения                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Со стороны иммунной системы</i>                                          | -                                                                                                                | Повышенная чувствительность                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Со стороны обмена веществ и питания</i>                                  | Снижение массы тела, снижение аппетита                                                                           | Гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипо/гиперкальциемия, гипергликемия                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Психические нарушения</i>                                                | -                                                                                                                | Нарушения сна, тревога                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Со стороны нервной системы</i>                                           | Парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль | Нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Со стороны органа зрения</i>                                             | Повышенное слезоотделение                                                                                        | Нарушения зрения, нечеткость зрительного восприятия, сухость глаз, боль в глазах,                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>                      | -                                                                                                                | Звон в ушах, тугоухость                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Со стороны сердца</i>                                                    | -                                                                                                                | Фибрилляция предсердий, ишемия миокарда (в т.ч. инфаркт миокарда)                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Со стороны сосудов</i>                                                   | Отек нижних конечностей, повышение артериального давления, тромбозы/эмболии                                      | Гиперемия, понижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Боль в горле, гортанно-глоточная дизестезия                                                                      | Носовое кровотечение, ринорея, боль в глотке и гортани, дисфония                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>                                | Запор, диспепсия                                                                                                 | Кровотечения из верхних отделов ЖКТ, икота, язвы слизистой оболочки полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в полости рта, дисфагия, кровотечения из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия в области рта, дискомфорт в животе |
| <i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>                             | -                                                                                                                | Нарушения функции печени                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   | Алопеция, изменение ногтей                                                                                       | Гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>                  | Миалгия, артралгия, боль в конечностях                                                                           | Боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                      |                                                                                         |                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>        | -                                                                                       | Гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия                                                                    |
| <i>Общие расстройства нарушения в месте введения</i> | Лихорадка, слабость, вялость (3-4 степени), непереносимость высоких и низких температур | Боль, воспаление слизистой оболочки, боль в конечностях, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, кровоподтеки               |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>        | -                                                                                       | Гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия |
| <i>Прочие</i>                                        | -                                                                                       | Контузия                                                                                                                         |

В клинических исследованиях и при применении капецитабина регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с приемом капецитабина не установлена.

### ***Пострегистрационный опыт***

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко - поражение роговицы, включая кератит, точечный кератит, стеноз слезного канальца неуточненный.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - печеночная недостаточность, холестатический гепатит.

*Нарушения со стороны сердца:* редко - фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:* редко - вазоспазм.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* редко - системная красная волчанка (кожная форма), очень редко - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* редко - острая почечная недостаточность как следствие дегидратации, в том числе с летальным исходом.

### ***Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций***

#### ***Диарея***

Диарея наблюдалась у 50% пациентов в ходе терапии капецитабином. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены ковариаты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), увеличение исследуемого периода лечения (в неделях), увеличение возраста пациента (на каждые 10 лет), женский пол. Ковариаты, статистически ассоциированные с уменьшением риска развития диареи: повышение кумулятивной дозы капецитабина ( $0,1 \cdot \text{кг}$ ) и увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель лечения.

Пациентов с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, проводя им регидратацию и восстанавливая водно-электролитный баланс при дегидратации. По показаниям как можно раньше рекомендуется принимать стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид).

#### ***Кардиотоксичность***

Кроме побочных эффектов, представленных в таблицах 4 и 5, при монотерапии капецитабином отмечались с частотой возникновения менее 0,1% следующие нежелательные реакции: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная смерть и желудочковые экстрасистолы.

#### ***Энцефалопатия***

При монотерапии капецитабином отмечалось развитие энцефалопатии с частотой возникновения менее 0,1%.

### ***Побочные реакции в особых группах пациентов***

#### ***Пациенты пожилого возраста***

У пожилых пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, получавших капецитабин в виде монотерапии или в комбинации с доцетакселом, отмечалось повышение частоты возникновения нежелательных реакций 3-4 степени тяжести и серьезных нежелательных реакций по сравнению с пациентами в возрасте

< 60 лет. У большинства пациентов в возрасте  $\geq$  60 лет, получавших комбинированную терапию с доцетакселом, выявляли более раннее прекращение лечения в результате побочных реакций по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышается риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался.

#### *Пол*

У пациентов женского пола отмечается статистически значимое повышение риска развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, риск развития нейтропении снижен.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек до начала лечения, получавших монотерапию капецитабином, отмечено повышение частоты побочных реакций 3 и 4 степени, связанное с лечением, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36% — у пациентов без нарушения функции почек, 41% — с легкой почечной недостаточностью и 54% — с почечной недостаточностью средней степени). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени чаще возникала необходимость в снижении дозы (44%) по сравнению с 33 и 32% пациентов без почечной недостаточности и с легкой почечной недостаточностью соответственно, и чаще отмечена преждевременная отмена лечения.

#### **Передозировка**

*Симптомы острой передозировки:* тошнота, рвота, диарея, мукозит, раздражение желудочно-кишечного тракта, кровотечение, угнетение функции костного мозга.

*Лечение:* стандартные лечебные и поддерживающие медицинские мероприятия, направленные на коррекцию клинических симптомов и предупреждение их осложнений.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

##### *Лекарственные препараты – субстраты изофермента CYP2C9*

Специальных исследований по изучению взаимодействия капецитабина и препаратов, которые метаболизируются посредством изофермента CYP2C9, кроме варфарина, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении капецитабина и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, например.

##### *Антикоагулянты – производные кумарина*

Сообщалось о случаях изменения параметров коагуляции и/или кровотечениях у пациентов, получавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами из группы производных кумарина (такими как варфарин или фенпрокумон). Эти нежелательные явления возникали в период от нескольких дней до нескольких месяцев от начала приема препарата, а в некоторых случаях – в течение 1 месяца после прекращения терапии капецитабином.

По результатам исследования лекарственного взаимодействия после приема однократной дозы варфарина 20 мг капецитабин увеличивал AUC S-изомера варфарина на 57%, при этом отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) на 91 %. Поскольку R-изомер не подвергался воздействию, результаты исследования показывают, что капецитабин ингибирует изофермент CYP2C9, но не влияет на изоферменты CYP1A2 и CYP3A4.

У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и пероральные антикоагулянты – производные кумарина, необходимо тщательно контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время, МНО) и соответствующим образом корректировать дозу антикоагулянта.

##### *Фенитоин*

При одновременном применении фенитоина и капецитабина повышается концентрация фенитоина в плазме крови, что увеличивает риск развития побочных эффектов фенитоина. У пациентов, принимающих фенитоин одновременно с капецитабином, следует проводить тщательный мониторинг концентраций фенитоина в плазме крови.

##### *Кальция фолинат*

Кальция фолинат не влияет на фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов. Однако возможно усиление токсического эффекта капецитабина за счет влияния кальция фолината на фармакодинамику капецитабина.

##### *Соривудин и его аналоги*

Описано клинически значимое взаимодействие между соривудином и фторурацилом, возникающее из-за подавления ДПД соривудином. Это ведет к усилению токсичности фторпиримидинов, потенциально фатальному. Поэтому капецитабин не следует применять с соривудином или его

химическими аналогами, такими как бривудин. Между прекращением терапии соривудином или его аналогами и началом лечения капецитабином должно пройти, по меньшей мере, четыре недели.

#### *Антациды*

Влияние антацидов, содержащих гидроксиды алюминия и магния, заключалось в небольшом повышении концентрации капецитабина и одного метаболита (5'-ДФЦТ) в плазме крови; на три основных метаболита (5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ) они не влияли.

#### *Аллопуринол*

Аллопуринол может снижать эффективность капецитабина. Одновременное применение капецитабина с аллопуринолом не рекомендуется.

#### *Интерферон альфа*

Максимальная переносимая доза капецитабина при одновременном применении с интерфероном 2-альфа (3 млн МЕ/м<sup>2</sup> в сутки) составляет 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки, при назначении без интерферона альфа – 3000 мг/м<sup>2</sup> в сутки.

#### *Оксалиплатин*

Клинически значимого взаимодействия между капецитабином и оксалиплатином не выявлено.

#### *Бевацизумаб*

Бевацизумаб не влияет на фармакокинетику капецитабина в присутствии оксалиплатина.

#### *Лучевая терапия*

Максимальная переносимая доза капецитабина при одновременном применении с лучевой терапией для лечения колоректального рака (при назначении в непрерывном режиме или 5-дневными курсами с понедельника по пятницу в течение 6 недель) составляет 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составляет 3000 мг/м<sup>2</sup> в сутки.

#### **Особые указания**

Терапию капецитабином проводят под контролем врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Большинство побочных эффектов обратимо и не требует полной отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата.

Побочными реакциями, ограничивающими дозу препарата, являются диарея, боли в животе, тошнота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром.

#### *Диарея*

Капецитабин может вызывать диарею, иногда тяжелой степени. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, проводя им возмещение жидкости и электролитов в случае дегидратации. Согласно критериям Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 2) диарею 2 степени определяют как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время, диарею 3 степени - как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание кала и синдром мальабсорбции, диарею 4 степени - как учащение стула до 10 и более раз в сутки, появление в стуле видимой крови или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При появлении диареи 2, 3 и 4 степени терапию капецитабином следует прервать до исчезновения диареи или уменьшения ее интенсивности до степени 1. При диарее 3 и 4 степени лечение капецитабином должно возобновляться с уменьшением дозы. Рекомендуется назначать стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид).

#### *Дегидратация*

Дегидратацию (может быстро развиваться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей) необходимо предупреждать или устранять в самом начале возникновения.

Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в отдельных случаях с летальным исходом, особенно у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием.

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.

#### *Ладонно-подошвенный синдром*

Проявлением кожной токсичности является развитие ладонно-подошвенного синдрома 1-3 степени тяжести (синонимы: ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Время до развития от 11 до 360 дней, в среднем 79 дней.

Ладонно-подошвенный синдром 1 степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями и парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней

и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2 степени проявляется болезненным покраснением и отеком кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента.

Ладонно-подошвенный синдром 3 степени характеризуется влажной десквамацией, изъязвлением, образованием пузырей и резкими болями в кистях и/или стопах, вызывающими сильный дискомфорт у пациента, при котором невозможны любые виды повседневной активности.

При развитии ладонно-подошвенного синдрома 2 или 3 степени применение препарата нужно приостановить до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1 степени; при возникновении 3 степени синдрома последующие дозы капецитабина нужно уменьшить.

Если капецитабин применяется одновременно с цисплатином, не следует назначать витамин B6 для симптоматической терапии или профилактики развития ладонно-подошвенного синдрома, так как при применении пиридоксина возможно снижение эффективности цисплатина.

Имеются данные об эффективности дексапантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином.

#### *Кардиотоксичность*

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, кардиогенный шок, внезапную смерть и изменения на ЭКГ, включая случаи удлинения интервала QT. Аритмии (включая фибрилляцию желудочков, желудочковые тахикардии типа пируэт, брадиаритмию), стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и кардиомиопатия наблюдались у пациентов, получавших капецитабин. Эти нежелательные явления более характерны для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. Следует соблюдать осторожность при лечении капецитабином у пациентов со стенокардией и аритмиями в анамнезе.

#### *Применение у пожилых пациентов*

Частота токсических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции пациентов. У пациентов 80 лет и старше обратимые желудочно-кишечные расстройства 3 и 4 степени, такие как диарея, тошнота и стоматит, развивались чаще. У пациентов  $\geq 65$  лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 65 лет. При анализе данных безопасности у пациентов  $\geq 60$  лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

#### *Гипо- или гиперкальциемия*

Сообщалось о случаях развития гипо- или гиперкальциемии во время лечения капецитабином. Следует соблюдать осторожность при лечении капецитабином у пациентов с уже существующими гипо- или гиперкальциемией.

#### *Заболевания центральной или периферической нервной системы*

Следует соблюдать осторожность при лечении капецитабином у пациентов с заболеваниями центральной или периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге или нейропатии).

#### *Сахарный диабет или нарушения водно-электролитного баланса*

Следует соблюдать осторожность при лечении капецитабином у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями водно-электролитного баланса, так как терапия капецитабином может вызвать ухудшение нарушений водно-электролитного баланса или течения сахарного диабета.

#### *Лечение производными кумарина*

При исследовании взаимодействия капецитабина с однократной дозой варфарина выявлено значительное увеличение AUC S-изомера варфарина. Результаты исследования показывают, что капецитабин, вероятно, ингибирует изофермент CYP2C9. При назначении пероральных антикоагулянтов-производных кумарина пациентам, получающим капецитабин, следует контролировать эффективность антикоагулянтов (МНО и протромбиновое время) и, при необходимости, корректировать дозу.

#### *Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы*

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), связанные с приемом ФУ, обусловлены недостаточной активностью дигидропириимидиндегидрогеназы (ДПД). Следовательно, нельзя исключать связь между сниженной активностью ДПД и увеличением потенциально смертельных токсических эффектов ФУ. У пациентов с дефицитом ДПД капецитабин применять не следует. У пациентов с недиагностированным дефицитом ДПД возможно развитие угрожающих жизни токсических реакций, проявляющихся как острая передозировка. У пациентов с острой токсичностью 2-4 степени лечение должно быть немедленно прекращено до купирования явлений токсичности. Для принятия решения об отмене терапии капецитабином следует произвести клиническую оценку продолжительности и тяжести токсических эффектов.

#### *Почечная недостаточность*

Врачи должны соблюдать осторожность при назначении капецитабина пациентам с нарушением функции почек. Опыт применения ФУ показывает, что связанные с лечением нежелательные реакции 3 и 4 степени чаще возникают у больных с почечной недостаточностью средней тяжести (КК 30-50 мл/мин).

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени требуется проведение тщательного мониторинга (независимо от наличия или отсутствия метастазов в печени).

Если в связи с лечением капецитабином отмечается гипербилирубинемия, которая, превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), превышающее верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза, применение капецитабина следует прервать. Его можно возобновить при снижении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз ниже указанных пределов.

#### *Офтальмологические осложнения*

Во время лечения капецитабином следует проводить тщательный мониторинг на предмет выявления офтальмологических осложнений, таких как кератит и поражения роговицы, особенно у пациентов с заболеваниями глаз в анамнезе. Лечение выявленной патологии следует проводить в соответствии с клинической ситуацией.

#### *Тяжелые кожные реакции*

Капецитабин может вызывать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), в т.ч. с летальным исходом. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения капецитабина прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Капецитабин обладает небольшим или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Капецитабин может вызывать головокружение, слабость и тошноту, о чем пациенты должны быть проинформированы. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления, следует избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций с учетом профиля побочных эффектов.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 500 мг.

#### ***Первичная упаковка лекарственного препарата***

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60, 120, 360 и 500 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

#### ***Вторичная упаковка лекарственного препарата***

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**



3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

*Юридический адрес:* 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

**Производитель:**

1. АО «Фармасинтез», Россия

*Юридический адрес:* 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

*Адрес производственной площадки:* г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

2. АО «Фармасинтез-Норд», Россия

*Юридический адрес:* 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

*Адрес производственной площадки:* 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел. 8(495) 961-20-63, доб. 7109

e-mail: info@pharmasyntez-nord.com