МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003806-220816
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ксалвобин

Регистрационный номер

Торговое название

Ксалвобин

Международное непатентованное название

Капецитабин

Химическое название

Пентил{N-[1-(5-дезокси-1-β-D-рибофуранозил)-2-оксо-5-фтор-1,2-дигидропиримидин-4-ил]карбамат}

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Компоненты	**Количество, мг**	
Действующее вещество		
Капецитабин	150,0	500,0
Вспомогательные вещества		
Кроскармеллоза натрия	7,5	25,0
Целлюлоза микрокристаллическая	18,0	60,0
Гипромеллоза 5cP	7,5	25,0
Кремния диоксид коллоидный	1,8	6,0

Магния стеарат	4,2	14,0
Оболочка таблетки		
Гипромеллоза 5cP	3,115	9,967
Титана диоксид	1,279	3,987
Тальк	0,262	0,839
Макрогол 400	0,328	1,049
Краситель железа оксид красный	0,015	0,136
Краситель железа оксид желтый	0,002	0,021

Описание

Дозировка 150 мг:

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового с желтоватым оттенком цвета с выдавленной надписью «150» на одной стороне.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Дозировка 500 мг:

Капсулообразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового с желтоватым оттенком цвета с выдавленной надписью «500» на одной стороне.

На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти 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, *in vivo* превращается в 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 назначения капецитабина больным колоректальным раком (N=8) концентрация ФУ в ткани опухоли в 3.2 раза больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях (диапазон от 0.9 до 8.0).

Соотношение концентраций 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 до 25.8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли также в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксиуридинмонофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N^{5-10}-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного 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 уридинатрифосфата (УТФ). Эта метаболическая "ошибка" нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капецитабин быстро и полностью всасывается, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезокси-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 ФУ влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м^2 на 14-й день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) 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_{max}) равнялось 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34 ч. $AUC_{0-\infty}$ составила 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3 мкг × ч/мл соответственно.

Распределение (связывание с белками)

Исследование *in vitro* в плазме крови человека показало, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связывание 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 ФУ происходит преимущественно, в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы.

AUC для ФУ в плазме в 6-22 раза меньше, чем после внутривенного болюсного введения ФУ в дозе 600 мг/м^2. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов - дигидро-5-фторурацила ($ФУН_2$), 5-фторуреидопропионовой 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'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 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/м^2 в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'- ДФУР на 1-й и 14-й день были одинаковы. AUC ФУ увеличивалась к 14 дню на 30-35% и больше не возрастала (22-й день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носили дозозависимый характер.

После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Большая часть (95%) 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 неизмененном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C_{max} и AUC), 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 АЛТ и АСТ не оказывали статистически значимого эффекта на фармакокинетические свойства 5'-ДФУР, 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 неизмененного препарата и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР - непосредственный предшественник ФУ (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; 5'-ДФУР - непосредственный предшественник ФУ.

Больные пожилого возраста

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

Показания к применению

Рак молочной железы

— комбинированная терапия с доцетакселом местнораспространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда;

— монотерапия местнораспространенного или метастатического рака молочной железы, резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к ним.

Колоректальный рак

— адъювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения;

— терапия метастатического колоректального рака.

Рак желудка

— терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

— гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата;

— гиперчувствительность 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 соривудина и его структурных аналогов типа бривудина;

— тяжелая печеночная недостаточность;

— лейкопения;

— тяжелая почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин);

— исходное содержание нейтрофилов $<1.5 \times 10^9$/л и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л;

— при наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать;

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При ишемической болезни (ИБС), аритмии и стенокардии в анамнезе, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, гипо- или гиперкальциемии, заболеваниях центральной и периферической нервной ситемы, сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано назначение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам детородного возраста во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** и как минимум в течение 3 месяцев после ее окончания следует применять надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Запивая водой, не позднее, чем через 30 минут после еды.

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки - утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м^2) в течение двух недель с последующим семидневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Колоректальный рак и рак желудка

В составе комбинированной терапии (за исключением терапии с иринотеканом) доза препарата ***Ксалвобин*** составляет до 800-1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом или до 625 мг/м^2 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза препарата ***Ксалвобин*** составляет 800 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу препарат ***Ксалвобин***.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидрации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина при применении их в комбинации с препаратом **Ксалвобин**.

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

В комбинации с цисплатином

Назначают по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 2 ч, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза препарата ***Ксалвобин*** назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя - утром на 15-й день.

В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом

Назначают по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата ***Ксалвобин*** назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя - утром на 15-й день. 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 первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2, в/в инфузия в течение 2 ч.

В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины

Назначают по 625 мг/м^2 2 раза в сутки в непрерывном режиме в комбинации с эпирубицином (50 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в болюсно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м^2 или оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2) должен быть введен в первый 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

Рекомендованная доза препарата ***Ксалвобин*** составляет 800 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом.

Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый 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 первый день цикла.

Представленные ниже таблицы показывают примеры расчета стандартной и сниженной дозы препарата ***Ксалвобин*** для начальной дозы 1250 мг/м^2 или 1000 мг/м^2.

*Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы препарата **Ксалвобин** для начальной дозы 1250 мг/м^2, 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 950 мг/м^2 (75% от начальной дозы)	Сниженная доза 625 мг/м^2 (50% от начальной дозы)
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 дозы препарата ***Ксалвобин*** *для начальной дозы 1000 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.*

	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 750 мг/м^2 (75% от начальной дозы)	Сниженная доза 500 мг/м^2 (50% от начальной дозы)
Площадь поверхности тела (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

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления препарата ***Ксалвобин*** можно устранить симптоматической терапией и/или коррекцией дозы препарата (прервав лечение или уменьшив дозу препарата). Если дозу пришлось снизить, нельзя увеличивать ее впоследствии.

Если по оценке лечащего врача токсический эффект препарата ***Ксалвобин*** 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 и 3-ей степени терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии препаратом ***Ксалвобин*** 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 препарата ***Ксалвобин*** при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести.

Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата ***Ксалвобин***, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов $<1.5x10^9$/л и/или начальный уровень тромбоцитов $<100x10^9$/л.

Терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прервать если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей числа нейтрофилов уменьшилось ниже $1.0x10^9$/л, а число

тромбоцитов уменьшилось ниже $75x10^9$/л (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

В приведенной ниже таблице указаны рекомендации по изменению дозы препарата ***Ксалвобин*** в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата ***Ксалвобин***.

Степень токсичности по NCIC*	**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	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
3 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
4 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
1 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
2 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
3 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
1 появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
2 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо

*В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института 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 препарата ***Ксалвобин***, указанных выше в таблице 3, и соответствующих рекомендаций в инструкциях по применению других препаратов.

В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка с приемом препарата ***Ксалвобин*** 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 препарата ***Ксалвобин***, то терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению.

Если другой(-ие) препарат(-ы) приходится отменить, лечение препаратом ***Ксалвобин*** можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом ***Ксалвобин***.

Данные рекомендации применимы в отношении всех показаний и всех особых групп пациентов.

Коррекция дозы в особых случаях

Нарушение функции печени у больных с метастазами в печень

Не требуется изменение начальной дозы у больных 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.

Нарушение функции почек

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% от 1250 мг/м^2 у больных с исходной умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин, по формуле Cockroft-Gault), не требуется коррекции дозы при начальной дозе 1000 мг/м^2.

У больных с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2-ой, 3-ей или 4-ой степени тяжести, необходим его тщательный мониторинг и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3. Если рассчитанный КК снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при почечной недостаточности средней степени тяжести относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчет дозы указан в таблицах 1 и 2.

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарата ***Ксалвобин*** у детей не изучалась.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция начальной дозы *при монотерапии* препаратом ***Ксалвобин*** не требуется. Однако тяжелые нежелательные явления 3-ей и 4-ой степени, связанные с проводимой терапией, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых.

При использовании препарата ***Ксалвобин*** *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 пациентов пожилого возраста.

При лечении *в комбинации с доцетакселом* у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось 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 будут получать комбинацию препарата ***Ксалвобин*** с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата ***Ксалвобин*** до 75% (950 мг/м^2 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м 2 раза в день.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

Наиболее часто встречающимися и/или клиническими значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом ***Ксалвобин*** были нарушения со стороны

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, сонливость, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболия.

Монотерапия препаратом Ксалвобин

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – герпес, вирусная инфекция, назофарингит, инфекция нижних дыхательных путей; нечасто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандиоз ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: нечасто – липома.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения, анемия; нечасто – фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного соотношение (МНО), удлинение протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - повышение чувствительности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - анорексия; часто - дегидратация, снижение аппетита, снижение массы тела; нечасто – сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицердермия.

Нарушения со стороны психики: нечасто – спутанность сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение (кроме вертиго), вялость, парестезии, дисгевзия (извращение вкуса); нечасто – афразия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит; нечасто – снижение остроты зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – стенокардия, в том числе нестабильная, аритмия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: часто - тромбофлебит, нечасто – тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления, петехии, понижение артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – носовое кровотечение, ринорея; нечасто – пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто - запор, боли в эпигастрии, диспепсия; нечасто – кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль в нижней части живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушения функциональных тестов печени, гипербилирубинемия; нечасто – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит; часто - гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, сыпь, нарушение пигментации кожи, алопеция, эритема, сухость кожи; нечасто – волдыри, язвы кожи, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура. У менее чем у 2% пациентов в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией капецитабином.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боли в конечностях, боли в спине; нечасто – опухание суставов, боли в костях, боль в области лица, скованность, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышенное содержание креатинина в крови.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - влагалищные кровотечения.

Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – утомляемость, сонливость; часто – периферические отеки, недомогания, боль в груди, лихорадка, слабость, астения; нечасто – отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - гипербилирубинемия.

Следующие нежелательные реакции являются проявлениями токсичности, известными для терапии фторпиримидинами; сообщалось, по крайней мере, о косвенной связи между развитием таких реакций и применением препарата капецитабина у менее чем у 5% пациентов, участвовавших в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949):

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту, метеоризм, нежелательные реакции, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых оболочек, такие как: эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки нижних конечностей, кардиалгии, включая стенокардию, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, наджелудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолы.

Нарушения со стороны нервной системы: нарушение вкуса, бессонница, спутанность сознания, энцефалопатия, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации).

Нарушения со стороны психики: депрессия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекционные осложнения, связанные с миелосупрессией, ослаблением иммунитета и/или мукозитом, такие как местные и фатальные системные инфекции (бактериальной, вирусной или грибковой этиологии) и сепсис.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, миелосупрессия, панцитопения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменения ногтей, реакции фотосенсибилизации, лучевой дерматит.

Нарушения со стороны органа зрения: раздражение глаз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия, боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях.

Применение препарата Ксалвобин в комбинированной терапии

Профиль безопасности не отличался при назначении по различным показаниям и при различных комбинациях, однако нежелательные реакции, перечисленные при монотерапии, могут наблюдаться с большей частотой при применении препарата ***Ксалвобин*** в комбинированной терапии.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – кандиоз слизистой оболочки ротовой полости, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекция, герпес полости рта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры тела выше 38°С), лейкопения, фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения; часто – миелосупрессия.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто - повышенная чувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела; часто – гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия.

Нарушения со стороны психики: часто – расстройства сна, тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, периферическая сенсорная невропатия, нарушение вкуса, парестезия и дизестезия, дисгевзия, головная боль; часто – нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – слезотечение; часто – нарушение зрения, сухость глаз, боль в глазах, нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – «звон» в ушах, тугоухость.

Нарушения со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий, ишемия/инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто - тромбоз/эмболия, повышение артериального давления (АД), отек нижних конечностей; часто – гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - дизестезия глотки, боль в горле; часто – носовое кровотечение, дисфония, ринорея, икота, боль в глотке и гортани.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – запор, диспепсия; часто – кровотечения из верхних отделов ЖКТ, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, ректальное кровотечение, боли в нижней части живота, дизестезия, парестезия и гиперстезия в области рта, дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушение функции печени;

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, изменение ногтей; часто – гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях; часто – боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия.

Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто – повышенная чувствительность к высоким и низким температурам, слабость, вялость; часто - лихорадка, боль в месте введения, воспаление слизистой оболочки, озноб, гриппоподобный синдром, боль в груди, кровоподтеки.

В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с препаратами капецитабина не установлена.

При терапии препаратами капецитабина в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее чем у 5 % пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2 %) и ишемии/инфаркта миокарда (3 %).

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

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), удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Ковариаты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0.1 х кг), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии (см. раздел «Особые указания»).

Кардиотоксичность

В результате анализа профиля безопасности семи клинических исследований при участии 949 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0,1 %): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия (см. раздел «Особые указания»).

Энцефалопатия

Энцефалопатия также ассоциировалась с приемом капецитабина в качестве монотерапии (частота менее 0,1 %).

Нежелательные реакции в особых клинических группах

Пациенты пожилого возраста

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов в возрасте ≥60 лет, получавших капецитабин в комбинации с доцетакселом, а также в качестве монотерапии, было выявлено увеличение числа серьезных нежелательных реакцийи и нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности, 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 более 4700 пациентов, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышался риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пол

В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 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 почечной недостаточностью (см. также разделы «Способы применения и дозы», «Особые указания»)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с почечной недостаточностью, получавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36 % (n=268) пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с 41 % (n=257) пациентов с почечной недостаточностью легкой степени и 54 % (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел «Фармакологические свойства»). Среди пациентов с почечной недостаточностью средней степени наиболее часто отмечался факт уменьшения дозы капецитабина (44 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (33 %) и пациентами с почечной недостаточностью 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 пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (8 %).

Изменения со стороны лабораторных показателей

Снижение числа нейтрофилов, снижение числа гранулоцитов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гиперкреатининемия, гипергликемия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия.

Пострегистрационные наблюдения

Во время постмаркетингового применения препаратов капецитабина обнаружены следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность как следствие дегидрации, в том числе с летальным исходом.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – токсическая лейкоэнцефалопатия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – печеночная недостаточность, холестатический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожная форма красной волчанки, такие тяжелые кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны органа зрения: очень редко – стеноз слезного канальца неуточненный; поражение роговицы, включая кератит; редко – точечный кератит.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: редко – фибрилляция желудочков; удлинение интервала QT; аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»; брадикардия, вазоспазм.

Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые побочные действия, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение ЖКТ 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты кумаринового ряда

У больных, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от 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 AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) - на 91%. У пациентов, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Субстраты цитохрома Р450

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** вместе с этими препаратами.

Фенитоин

При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия капецитабина и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента Р4502С9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат ***Ксалвобин***, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды

При оценке фармакокинетических параметров препарата ***Ксалвобин*** при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечено небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали.

Аллопуринол

Следует избегать одновременного приема аллопуринола и капецитабина, поскольку возможно снижение эффективности фторурацила вследствие взаимодействия фторурацила с аллопуринолом.

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза 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 капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м^2 в сутки (при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-ти дневном курсе лучевой терапии), в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки (интермиттирующий режим).

Кальция фолинат (Лейковорин)

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

Соривудин и его аналоги

В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и 5-ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД. Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать препарат ***Ксалвобин*** одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина. Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения препаратом ***Ксалвобин***.

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.

Особые указания

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

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за проявлениями токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом ***Ксалвобин***.

Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата.

Диарея

Лечение препаратом ***Ксалвобин*** может вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию или возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. Согласно критериям Национального онкологического института 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 препарата ***Ксалвобин***.

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей.

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-ой степени или выше, лечение препаратом ***Ксалвобин*** следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации.

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных, страдающих ИБС в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе.

В ходе терапии капецитабином отмечалось развитие гипо- или гиперкальциемии. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с ранее диагностированной гипо- или гиперкальциемией.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге и нейропатии), а также у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями водно-электролитного баланса, так как в ходе лечения капцитабином возможно обострение данных заболеваний.

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с ФУ, обусловлены недостаточной активностью ДПД. Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной токсичностью ФУ.

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

Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром Стивенсона-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата ***Ксалвобин*** прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

Проявлением кожной токсичности препарата ***Ксалвобин*** является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы: ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию препаратом ***Ксалвобин***, составляет 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней), а степень тяжести варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и

отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей 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. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата ***Ксалвобин*** должны быть уменьшены.

Витамин B_6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении препарата ***Ксалвобин*** в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином.

Гипербилирубинемия

Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом ***Ксалвобин*** отмечается гипербилирубинемия > 3 × ВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5 × ВГН, лечение следует прервать.

Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз ниже указанных пределов.

Одновременный прием с кумариновыми антикоагулянтами

У больных, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и пероральные антикоагулянты - производные кумарина, следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста

Частота токсических явлений со стороны ЖКТ у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны ЖКТ 3-ей и 4-ой степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

При анализе данных безопасности у пациентов ≥60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом ***Ксалвобин*** 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.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата ***Ксалвобин*** неизвестно.

Беременности и период грудного вскармливания

Во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

Дополнительная информация

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности. Попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность управления транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности

Препарат ***Ксалвобин*** 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг и 500 мг.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в блистер из Ал/ПВХ/ПВДХ или Ал/ПВХ/ПЭ/ПВДХ.

По 6 блистеров (для дозировки 150 мг) или 12 блистеров (для дозировки 500 мг) вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Альвоген ИПКо С.а.р.л., Люксембург

5 Рю Хайенхафф L-1736, Сенэнжерберг, Люксембург

Производитель, фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

Ремедика Лтд, Кипр

Ахарнон стрит, Лимассол, Промышленная зона, строение 5-противораковые препараты/гормоны, строение 10-онкологические препараты, Лимассол, Кипр, 3056, Кипр

Организация, принимающая претензии

Представительство «АЛЬВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДИНГ ЮРОП», (Болгария) в Москве, 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31, строение 4

Тел: (499) 940-01-77

Факс: (499) 940-01-55

Представитель фирмы Виноградов А.В.