ИНСТРУКЦИЯ
По медицинскому применению препарата Тутабин® (Tutabin®)

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Тутабин®
Международное непатентованное название: капецитабин
Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: капецитабин 500 мг
вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза, повидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, опадрай II оранжевый (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, лак алюминиевый желтый (краситель хинолиновый желтый), лак алюминиевый красный (краситель красный очаровательный).

Описание:
Двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового 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 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ происходит в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.
Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.
В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, колоректальным раком, шейки матки и яичников, содержится более высокая концентрация тимидинфосфорилазы, способная превращать 5'-ДФУР (5'-дезокси-5-фторуридин) в 5-ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.
Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксиуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (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 тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне

59528

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
Всасывание
После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, 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 5-ФУ влияет незначительно. При однократного приема капецитабина пациентами с солидными опухолями (C_{max}) капецитабина составила 2.96 мкг/мл, 5'-ДФУР – 5.73 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) капецитабина – 2 ч (0.27-4.05 ч), 5'-ДФУР – 2 ч (0.5-4.13 ч). $AUC_{0-24\ ч}$ для капецитабина составила 3.97 мкг х ч/мл, для 5'-ДФУР – 10.87 мкг х ч/мл; AUC_{inf} капецитабина – 5.12 мкг х ч/мл, 5'-ДФУР – 12.1 мкг х ч/мл.
Распределение (связывание с белками)
In vitro капецитабин, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и 5-ФУ связываются с белками (главным образом, с сывороточным альбумином) на 54%, 10%, 62% и 10%, соответственно.
Метаболизм
Капецитабин первично метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под воздействием цитидиндезаминазы, находящейся в основном в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитостатического метаболита 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под воздействием тимидинфосфорилазы.
Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в 5-ФУ и метаболиты 5-ФУ.
5-ФУ в дальнейшем катаболизируется с образованием неактивных метаболитов – дигидро-5-фторурацила ($ФУН_2$), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ) под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.
Выведение
Период полувыведения ($T_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФУР, составил около 0.8 и 0.6 ч соответственно. В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением 5-ФУ носят дозозависимый характер.
После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Большая часть (около 95 %) принятой дозы капецитабина выводится с мочой (основным метаболитом в моче является ФБАЛ (около 57% принятой дозы), около 3% принятой дозы - в неизмененном виде). С калом выводится около 2.6%.
Фармакокинетика в различных клинических группах
Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) не оказывали достоверного влияния на фармакокинетические свойства 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ.
Больные с метастатическим поражением печени: у больных с легкой и умеренной степенью нарушений функции печени, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения фармакокинетики капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике у больных с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Больные с нарушением функции почек: фармакокинетика капецитабина и 5-ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР – непосредственный предшественник 5-ФУ (AUC увеличивается примерно на 35% при снижении КК на 50%).
Больные пожилого возраста: возраст не влиял на фармакокинетику 5'-ДФУР и 5-ФУ.
Раса. Фармакокинетика капецитабина у пациентов негроидной расы не отличалась от таковой у больных европеоидной расы.

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

Колоректальный рак
- 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 ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов.
- Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Исходное содержание нейтрофилов <1,5 х 10^9/л и/или тромбоцитов <100 х 10^9/л.
- При наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

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

Способ применения и дозы
Внутрь, запивая водой, не позднее чем через 30 мин после еды.
Стандартный режим дозирования
Монотерапия
При колоректальном раке, раке толстой кишки и раке 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.

595 28

Комбинированная терапия

При раке 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 один раз в три недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

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

При колоректальном раке и раке желудка Тутабин® в составе комбинированной терапии назначают в дозе сниженной 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. Добавление иммунобиологических препаратов к комбинированной терапии не влияет на дозу препарата Тутабин®.

В адъювантной терапии рака толстой кишки, рекомендованная продолжительность терапии препаратом Тутабин® составляет 6месяцев, т.е. 8 курсов.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина.

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

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы препарата Тутабин® для начальной дозы 1250 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

	Доза - по 1250 мг/м^2 два раза в сутки			
	Полная доза 1250 мг/м^2	Число таблеток на прием (на каждый прием 2 раза в сутки - утром и вечером)	Сниженная доза (75 % от начальной дозы) 950 мг/м^2	Сниженная доза (50 % от начальной дозы) 625 мг/м^2
Площадь поверхности тела (м^2)	Доза на прием (мг)	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤ 1,26	1500	3	1150	800
1,27-1,38	1650	3	1300	800
1,39-1,52	1800	3	1450	950
1,53-1,66	2000	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	5	2150	1450

Таблица 2. Стандартная и сниженная дозы препарата Тутабин® для начальной дозы 1000 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

59528

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

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления препарата Тутабин® 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 Тутабин® 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 Тутабин® следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии препаратом Тутабин® 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 Тутабин® при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата Тутабин®, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом Тутабин® следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3-ей или 4-ой степени.

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

59528

Таблица 3. Схема коррекции препарата Тутабин®

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		
- при 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	100%
- при 2-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
- при 3-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
- при 4-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
- при 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
- при 2-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
- при 3-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
- при 1-м появлении	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до 0-1 степени	50%
- при 2-м появлении	Полностью прекратить терапию	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 рекомендации по коррекции дозы препарата Тутабин®, указанных выше в таблице 3, и соответствующих рекомендаций в инструкциях по применению других препаратов. В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка с приемом препарата Тутабин® 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 Тутабин®, то терапию препаратом Тутабин® следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению.

59528

Если другой (-ие) препарат (-ы) приходится отменить, лечение препаратом Тутабин® можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом Тутабин®. 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 легким или умеренным нарушением функции печени. 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). 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 клиренс креатинина снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом Тутабин® следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при умеренной почечной недостаточности относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчет дозы указан в таблицах 1 и 2.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тутабин® у детей не изучались.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция начальной дозы при монотерапии препаратом Тутабин® не требуется. 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 препарата Тутабин® 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 препарата Тутабин® с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Тутабин® до 75% (950 мг/м^2 два раза в сутки). Расчет дозы приведен в Таблице 2. При лечении в комбинации с иринотеканом у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снизить начальную дозу препарата Тутабин® до 800 мг/м^2 2 раза в сутки.

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.

Ниже перечислены нежелательные реакции при монотерапии капецитабином.

59528

Со стороны обмена веществ: очень часто - анорексия; часто - дегидратация, снижение аппетита, снижение массы тела; нечасто – сахарный диабет, гипокалиемия, гипертриглицеридемия, нарушения пищеварения.
Инфекции: часто – герпесвирусная инфекция, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей; нечасто – сепсис, инфекции мочевыводящих путей, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, воспаление подкожной клетчатки, гастроэнтерит, грибковые инфекции, грипп, абсцесс зуба.
Злокачественные, доброкачественные и другие неустановленные новообразования: нечасто – липома.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение (кроме вертиго), парестезии, дисгевзия (извращение вкуса), сонливость; нечасто – афазия, нарушение памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия и координации, потеря чувствительности, периферическая нейропатия.
Со стороны психической сферы: часто – бессонница, депрессия; нечасто – спутанное сознание, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.
Со стороны органа зрения: часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз; нечасто – снижение остроты зрения, диплопия.
Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, боль в ухе.
Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто - запор, боли в верхних отделах живота, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – дисфагия, боли в нижних отделах живота, гастроэзофагальный рефлюкс, гастрит, энтерит, колит, асцит, дискомфорт в брюшной полости, кровянистый стул, эзофагит, кишечная непроходимость.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тромбофлебит; нечасто – нестабильная стенокардия, стенокардия, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, аритмии, тахикардия, в т.ч. синусовая, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, снижение артериального давления, похолодание конечностей, тромбоз глубоких вен, петехии, «приливы».
Со стороны кожных покровов: очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей); часто - сыпь, дерматит, алопеция, эритема, макулярная сыпь, сухость кожи, нарушения пигментации, поражение ногтей, гиперпигментация, зуд, десквамация кожи; нечасто – пурпура, изъязвление кожи, крапивница, реакции фотосенсибилизации, ладонная эритема, отек лица.
Со стороны системы органов кроветворения: часто – анемия, нейтропения; нечасто – панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализированного отношения (МНО)/удлинение протромбинового времени, фебрильная нейтропения.
Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушения функции печени, гипербилирубинемия; нечасто – желтуха.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто – боль в конечностях, боль в спине, артралгия; нечасто – боли в костях, скованность мышц и суставов, мышечная слабость, отечность суставов.
Со стороны репродуктивной системы: нечасто – меноррагия.
Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея; нечасто – легочная эмболия, пневмоторакс, бронхоспазм, кровохарканье, одышка при физической нагрузке.
Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – гидронефроз, непроизвольное мочеиспускание, гематурия, никтурия, повышение концентрации креатинина в крови.

59528

Со стороны организма в целом: очень часто – астения, повышенная утомляемость; часто - лихорадка, боли в грудной клетке, периферические отеки, тревога, сонливость; нечасто – отеки, повышение температуры тела, дрожь, озноб, гриппоподобные состояния.

Следующие нежелательные реакции являются проявлениями токсичности, известными при терапии фторпиримидинами; сообщалось, по крайней мере, о косвенной связи между развитием таких реакций и применением капецитабина:
со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, метеоризм, нежелательные реакции, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых оболочек, такие как: эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечное кровотечение;
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;
со стороны нервной системы: нарушение вкуса, бессонница, спутанность сознания, энцефалопатия, симптомы мозжечковых нарушений (дизартрия);
со стороны психической сферы: депрессия.
инфекции: инфекционные осложнения, связанные с миелосупрессией, ослаблением иммунитета и/или нарушениями целостности слизистых оболочек, такие как местные и фатальные системные инфекции (бактериальной, вирусной или грибковой этиологии) и сепсис;
со стороны системы органов кроветворения: анемия, миелосупрессия/панцитопения;
со стороны кожных покровов: зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменения ногтей, реакции фотосенсибилизации, синдром, напоминающий лучевой дерматит;
со стороны органов чувств: раздражение глаз;
со стороны дыхательной системы: одышка, кашель;
со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, боль в спине;
прочие: астения, боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях, повышенная сонливость.
Также регистрировались отдельные случаи (очень редко) стеноза слезного канальца, печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с приемом капецитабина не установлена.
При терапии капецитабином в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее чем у 5% пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2%) и ишемии/инфаркта миокарда (3%).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Антикоагулянты кумаринового ряда
Больными, принимавшими капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или

59528

кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях - в течение одного месяца после ее завершения.
После однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличивал AUC S-варфарина на 57%, а МНО - на 91%. У пациентов, одновременно принимающих капецитабин 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 P4502C9
Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тутабин® одновременно с такими лекарственными средствами.
Фенитоин
При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось о повышении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия капецитабина и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента CYP2C9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат Тутабин®, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.
Антациды
При оценке фармакокинетических параметров капецитабина при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечалось небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ) исследуемые лекарственные средства влияния не оказывали.
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 его фармакодинамику.
Соривудин и его аналоги
В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудиина и фторурацила, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на дигидропиримидиндегидрогеназу (ДПД). Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать препарат Тутабин® одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина. Следует соблюдать как минимум 4-недельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения препаратом Тутабин®.
Аллопуринол
Наблюдалось взаимодействие аллопуринола и фторурацила с возможным снижением эффективности фторурацила, поэтому следует избегать одновременного приема капецитабина и аллопуринола.
Интерферон альфа
Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина при одновременном приеме с интерфероном альфа-2а (в дозе 3 млн МЕ/м^2 в день) снижалась с 3000 мг/м^2 в день до 2000 мг/м^2 в день по сравнению с монотерапией капецитабином.
Оксалиплатин

59528

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

Бевацизумаб

Клинически значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено в присутствии оксалиплатина.

Лучевая терапия

При монотерапии капецитабином с использованием стандартного режима дозирования МПД составила 3000 мг/м^2 в день. Прием капецитабина совместно с проводимым курсом лучевой терапии (с понедельника по пятницу в течение 6 недель) при лечении колоректального рака приводило к снижению МПД до 2000 мг/м^2.

Особые указания

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль проявлений токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом Тутабин®.

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

Диарея: лечение препаратом Тутабин® 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. При необходимости следует уменьшить дозу препарата Тутабин®.

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

При развитии дегидратации 2 степени или выше, лечение препаратом Тутабин® 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, кардиогенный шок, внезапную смерть и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных с сопутствующей ИБС. При лечении капецитабином сообщалось о случаях аритмии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и кардиомиопатии. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с наличием в анамнезе выраженных заболеваний сердца, аритмии, стенокардии.

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

Проявлением кожной токсичности препарата Тутабин® является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы - ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию капецитабином, составляла от 11 до 360 дней, а степень тяжести варьировала 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 гиперемией ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется

59528

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 Тутабин® следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-ой степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата Тутабин® должны быть уменьшены.

Витамин В (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при применении препарата Тутабин® в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина.

Препарат Тутабин® может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом Тутабин® отмечается гипербилирубинемия >3,0хВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5хВГН, лечение следует прервать. Проведение терапии можно возобновить при снижении билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз ниже указанных пределов.

У больных, одновременно принимающих препарат Тутабин® 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 желудочно-кишечного тракта 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 желудочно-кишечного тракта 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 более молодыми пациентами. При анализе данных безопасности у пациентов ≥ 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.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тутабин® 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 сопутствующей почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

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

Во время терапии препаратом Тутабин® 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.

Б 0 5 2 8

Влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами
Вероятно, что препарат Тутабин® может оказывать нежелательное влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами, так как данный препарат способен вызвать спутанность сознания, энцефалопатию, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации), повышенную сонливость.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг
По 10 таблеток в блистере из ПВХ/Ал.
По 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
В сухом месте при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель
Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., произведено Лаборатория Варифарма С.А., Аргентина
Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A., manufactured by Laboratory Varifarma S.A., Argentina.

Адрес: Ав. Хуан де Гарай 842/48, Буэнос-Айрес, Аргентина
Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina

Упаковано ООО «Протера», Россия
Адрес: 119421 г.Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-63, факс (495) 662-50-61

Претензии потребителей принимаются по адресу представительства компании Генфа Медика С.А., Швейцария:
119421, Москва, Ленинский пр., д.99
Тел. (495) 662-50-65, факс (495) 662-50-61

Представитель фирмы Денисова Н.Ф.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 7

595 28