МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008789/10-150616
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТУТАБИН®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

лекарственная форма, дозировка

Лаборатория Тютор С.А.С.И.Ф.И.А., Аргентина
Произведено Лаборатория Варифарма С.А., Аргентина

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 150616 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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 полный дефицит активности ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы). • Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина. • Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин). • Тяжелая печеночная недостаточность • Лейкопения. • 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.	***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, аритмии и стенокардии в анамнезе, гипо- и гиперкальциемии, заболеваниях центральной и периферической нервной системы, сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса.
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. 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 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®.	**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. 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. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению. При *колоректальном раке и раке желудка* Тутабин® в составе комбинированной терапии (за исключением терапии в комбинации с иринотеканом) 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. В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза препарата Тутабин® 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 препарата Тутабин®. Добавление иммунобиологических препаратов к комбинированной терапии не влияет на дозу препарата Тутабин®.

В адъювантной терапии рака толстой кишки, рекомендованная продолжительность терапии препаратом Тутабин® составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов. Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина.	В адъювантной терапии рака толстой кишки, рекомендованная продолжительность терапии препаратом Тутабин® составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов. Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина. В комбинации с цисплатином По 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным 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 Тутабин® назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день. В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом По 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Тутабин® назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 минут, 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 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/м2) 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 Тутабин® составляет 800 мг/м^2 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^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в

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.

	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,

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 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.

	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. Таблица 3. Схема коррекции препарата Тутабин®	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 Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов <1.5 x 10^9 и/или начальный уровень тромбоцитов <100 x 10^9/л. Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей число нейтрофилов уменьшилось ниже 1.0 x 10^9/л, а число тромбоцитов уменьшилось ниже 75 x 10^9/л (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени). 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. 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
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

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
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. 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* <u>Нарушение функции печени у больных с метастазами в печень</u> 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. <u>Нарушение функции почек</u> 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.	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. 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*** <u>Нарушение функции печени у больных с метастазами в печень</u> 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. <u>Нарушение функции почек</u> 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.	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 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м^2 2 раза в день. 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.	**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. Наиболее часто встречающимися и/или клинически значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом Тутабин® были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, повышенная утомляемость, астения,

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.	анорексия, кадиотоксичность, нарушения функции почек, тромбозы/эмболии. ***Нежелательные реакции при монотерапии капецитабином.*** *Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – герпес вирусная инфекция, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей; нечасто - сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба. *Злокачественные, доброкачественные 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 нормализированного отношения, удлинение протромбинового времени. *Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – повышенная гиперчувствительность. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* часто - снижение массы тела; нечасто – снижение аппетита, сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицеридемия. *Нарушения со стороны психики:* часто - бессонница, депрессия; нечасто – панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо. *Нарушения со стороны нервной системы:* часто – вялость; нечасто - афазия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия. *Нарушения со стороны органа зрения:* часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз; 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.

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, петехий, «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. *Со стороны организма в целом:* очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - лихорадка, боли в грудной клетке,	*Нарушения со стороны сосудов:* часто - тромбофлебит; нечасто - тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления (АД), петехии, понижение АД, «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 верхних отделах живота, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, желудочно-кишечные кровотечения; нечасто - кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – гипербилирубинемия, изменение функциональных тестов печени; 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, нарушение пигментации кожи, нечасто – волдыри, язвы кожи, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура; редко – трещины кожи. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто - боль в конечностях, боль в спине; нечасто - опухание суставов, боль в костях, лицевая боль, скованность, мышечная слабость. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение концентрации креатинина в плазме крови. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – вагинальные кровотечения. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – астения, повышенная утомляемость; часто - периферические отеки, недомогание, боль в груди; нечасто - отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь,

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.	повышение температуры тела. Следующие нежелательные реакции являются проявлениями токсичности, известными при терапии фторпиримидинами; сообщалось, по крайней мере, о косвенной связи между развитием таких реакций и применением капецитабина: *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 (дизартрия); *Нарушения со стороны психики:* депрессия. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* 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; *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, синдром, напоминающий 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:* 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%).	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%). ***Нежелательные реакции при применении капецитабина 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 капецитабина в комбинированной терапии Ниже представлены реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии. *Инфекционные и паразитарные заболевания*: часто – кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекции, герпес полости рта; *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – лейкопения, анемия, тромбоцитопения, нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры тела выше 38°С); часто – миелосупрессия, фебрильная нейтропения. *Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – повышенная чувствительность. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение массы тела, снижение аппетита; часто – гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипо/гиперкальциемия, гипергликемия. *Нарушения психики:* часто – расстройство сна, тревожность. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль; часто – нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия;

	Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – повышенное слезоотделение, часто – нарушения 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 – отек нижних конечностей, тромбозы/эмболии, повышение АД; часто – гиперемия, снижение АД, 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, боль в глотке и гортани; *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – запор, диспепсия; часто – икота, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвы полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, кровотечение из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парастезия, и гипестезия в области рта, дискомфорт в животе. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушение функции печени. *Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция, изменение ногтей; часто – гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 нарушения в месте введения:* очень часто – температурная непереносимость, лихорадка, слабость, вялость; часто – боль, воспаление слизистой оболочки, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, кровоподтеки.

	Лабораторные и инструментальные данные: гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия. В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с приемом капецитабина не установлена. При терапии капецитабином в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но не 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 ковариванты, 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. Ковариванты статистически ассоциировались с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0,1*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 реакций 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, 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 (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 «Способ 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%). **Изменение со стороны лабораторных показателей** Снижение числа нейтрофилов, снижение числа гранулоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипергликимия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия. **Пострегистрационное наблюдение** Во время постмаркетингового применения капецитабина обнаружены следующие нежелательные явления: Редко – острая почечная недостаточность как следствие дегидратации, в том числе с летальным исходом, фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия, вазоспазм, точечный кератит; Очень редко – токсическая лейкоэнцефалопатия, кожная форма красной волчанки, такие тяжелые кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, стеноз слезного канальца неуточненный, поражение роговицы, включая кератит; Очень редко – в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита.

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 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	**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 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.	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*
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.	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	*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®.	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	*Аллопуринол*
Наблюдалось взаимодействие аллопуринола и фторурацила с возможным снижением эффективности фторурацила, поэтому следует избегать одновременного приема капецитабина и аллопуринола.	Наблюдалось взаимодействие аллопуринола и фторурацила с возможным снижением эффективности фторурацила, поэтому следует избегать одновременного приема капецитабина и аллопуринола.
Интерферон альфа	*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 в день до 2000 мг/м^2 в день по сравнению с монотерапией капецитабином.	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	*Оксалиплатин*
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.	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	*Бевацизумаб*
Клинически значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено в присутствии оксалиплатина.	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 .	*Лучевая терапия* При монотерапии капецитабином с использованием стандартного режима дозирования МПД составила 3000 мг/м^2 в день (интермиттирующий режим). Прием капецитабина совместно с проводимым курсом лучевой терапии (при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-ти дневном курсе лучевой терапии) 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	**Особые указания** Побочными реакциями, ограничивающими дозу препарата, являются диарея, боль в животе, тошнота, стоматит и ладонно-подошвенный синдром. 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. Дегидратация может стать причиной развития 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 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.	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.	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 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 капецитабином возможно обострение данных заболеваний.
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.	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 Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения офтальмологических осложнений, таких как кератит или патология роговицы, особенно в случае наличия

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 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	нарушений со стороны органа зрения в анамнезе. В случае развития осложнений со стороны органа зрения, необходимо назначить соответствующее лечение. Препарат Тутабин® может вызвать такие серьезные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения капецитабина, прием препарата Тутабин® следует прекратить и не возобновлять. 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 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 B_6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при применении препарата Тутабин® в

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	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

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.	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.
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.	**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами** Препарат Тутабин® 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.

Генеральный директор ООО «Генфа» 

Калашник О.В.