

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Капецитабин-ТЛ**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Капецитабин-ТЛ**Международное непатентованное наименование:** капецитабин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав****Для дозировки:**Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: **150 мг 500 мг****Действующее вещество:**Капецитабин **150,0 мг 500,0 мг****Вспомогательные вещества:**Лактоза **4,0 мг 13,3 мг**Целлюлоза микрокристаллическая **35,0 мг 116,7 мг**Гипромеллоза **4,2 мг 14,0 мг**Кроскармеллоза натрия **14,7 мг 49,0 мг**Магния стеарат **2,1 мг 7,0 мг****Состав пленочной оболочки:**Опадрай II (белый) [поливиниловый спирт - 46,9 %, титана диоксид - 12,1 %, тальк - 17,4 %, макрогол 4000 - 23,6 %] **10,5 мг 35,0 мг****Описание**

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Код АТХ: L01BC06**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Капецитабин - производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается в фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, поэтому системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма сводится к минимуму. Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больные раком толстой кишки концентрация ФУ в ткани опухоли была выше в 3,2 раза, чем в здоровых тканях. Соотношение концентраций ФУ в ткани опухоли и плазме - 21,4, соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме - 8,9. Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у пациентов с раком молочной железы, желудка, толстого кишечника, шейки матки и яичника содержится больше тимидинфосфорилазы, которая способна превращать 5'-дезоксидифторуридин (5'-ДФУР) в ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях. Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксидиуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки путем двух разных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N⁵⁻¹⁰-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридинтрифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика

Всасывание.

После приема внутрь капецитабин быстро и полностью всасывается в кишечнике в неизменном виде, после чего происходит его биотрансформация с образованием метаболитов: 5'-дезоксидифторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Одновременный прием пищи снижает скорость абсорбции капецитабина, однако на величину площади под кривой

«концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР прием пищи влияет незначительно. При применении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14-й день максимальные концентрации ($C_{\max}$) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) составляли соответственно 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения $C_{\max}$ составляет 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34 ч, а значение AUC — 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг·ч/мл соответственно.

Интервальные значения основных фармакокинетических параметров по капецитабину $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}/AUC_{0-t}$ для препарата Капецитабин-ТЛ составили 0,64 – 1,21 мкг/мл; 1,85 – 3,91 мкг·ч/мл; 0,375–0,543 ч⁻¹ соответственно, коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}/AUC_{0-t}$ составили 93,94 %, 84,78 % и 39,67 %, соответственно.

Интервальные значения основных фармакокинетических параметров по ФУ $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}/AUC_{0-t}$ для препарата Капецитабин-ТЛ составили 0,64 – 1,21 мкг/мл; 1,85 – 3,91 мкг·ч/мл; 0,375 – 0,543 ч⁻¹ соответственно, коэффициенты вариации основных фармакокинетических параметров $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $C_{\max}/AUC_{0-t}$ составили 91,30 %, 106,68 % и 54,55 % соответственно.

Распределение (связывание с белками)

Капецитабин, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связываются с белками плазмы крови (главным образом с альбумином) соответственно на 54; 10; 62 и 10 %.

Метаболизм

Метаболизируется в печени под действием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы, локализующейся в основном в печени и опухолевых тканях. Концентрация ФУ и его активных фосфорилированных анаболитов в опухоли значительно превышает уровень в здоровых тканях, за счет чего обеспечивается относительная селективность цитотоксического эффекта. Значение AUC для ФУ в 6–22 раза меньше, чем после внутривенного струйного введения ФУ в дозе 600 мг/м². Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в ФУ и анаболиты ФУ. Затем ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов дигидрофлуороурацила (ФУН₂), 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК) и ФБАЛ; этот процесс проходит под влиянием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет соответственно 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 3,23 ч. Фармакокинетика капецитабина изучалась для

диапазона доз 502–3514 мг/м²/сут. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР в 1-й и 14-й день одинаковые. АUC ФУ увеличивается к 14-му дню на 30–35 % и после 22-го дня больше не повышается. В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, имеют дозозависимый характер.

После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом почками – 95,5 %, кишечником – 2,6 %. Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57 % принятой дозы. Около 3 % принятой дозы капецитабина выводится почками в неизмененном виде.

Комбинированная терапия

В исследованиях не было выявлено влияния капецитабина на фармакокинетику доцетаксела и паклитаксела ($C_{\max}$ и АUC) и влияния доцетаксела и паклитаксела на фармакокинетику капецитабина и 5'-ДФУР, как наиболее важного метаболита капецитабина.

Фармакокинетика в особых клинических группах

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

Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическими поражениями печени

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика капецитабина и ФУ при почечной недостаточности различной степени тяжести (от легкой до тяжелой) не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину АUC 5'-ДФУР, непосредственного предшественника ФУ (АUC увеличивается примерно на 35 % при снижении КК на 50 %) и ФБАЛ, метаболита, не обладающего антипролиферативной активностью (увеличение АUC на 114 % при снижении КК на 50 %).

Пациенты пожилого возраста

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

Раса

Фармакокинетика у пациентов негроидной расы не отличалась от таковой у пациентов европеоидной расы. Фармакокинетические исследования показали, что у японских пациентов значения $C_{\max}$ и AUC капецитабина на 36 % и 24 % и ФБАЛ на 25 % и 34 % соответственно были ниже чем у пациентов европеоидной расы. Клиническая значимость этих различий неизвестна. Существенных различий в значениях других метаболитов (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ) выявлено не было.

Показания к применению

Рак молочной железы

- Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного 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

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

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата.
- Повышенная чувствительность к ФУ или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе.
- Установленный дефицит ДПД (как и для других фторпиримидинов).
- Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин).
- Исходное содержание нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.
- При наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Лейкопения.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении капецитабина при ишемической болезни сердца, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, в возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, анемии и стенокардии в анамнезе, гипо- и гиперкальциемии, заболеваниях центральной и периферической нервной системы, сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Во время терапии капецитабином 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. Во время лечения капецитабином следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак молочной железы

Рекомендуемая суточная доза препарата Капецитабин-ТЛ составляет 2500 мг/м^2 в виде 3-х недельных циклов: препарат принимают каждый день в течение 14 дней, после чего делают 7-дневный перерыв. Суммарную суточную дозу препарата Капецитабин-ТЛ распределяют на 2 приема - утром и вечером по 1250 мг/м^2 поверхности тела.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с доцетакселом в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Колоректальный рак, рак желудка

В составе комбинированной терапии доза препарата Капецитабин-ТЛ должна быть снижена до $800-1000 \text{ мг/м}^2$ 2 раза в день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м^2 2 раза в день при непрерывном режиме.

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 Капецитабин-ТЛ назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя - утром на 15 день.

В комбинации с оксалиплатином и/или бевацизумабом: по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с оксалиплатином и/или бевацизумабом. Первая доза препарата Капецитабин-ТЛ назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя - утром на 15 день. Бевацизумаб вводится в дозе $7,5 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2 , в/в инфузия в течение 2 ч.

В комбинации с эпирубицином: 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).

В комбинации с иринотеканом: по 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом (250 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия назначается в первый день цикла).

В комбинации с иринотеканом и бевацизумабом: по 800 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом. Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый день цикла. Бевацизумаб вводится в дозе $7,5 \text{ мг/кг}$ 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла.

Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на дозу препарата Капецитабин-ТЛ. В адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии рекомендованная продолжительность терапии препаратом Капецитабин-ТЛ составляет 6 месяцев, то есть 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 Капецитабин-ТЛ для начальной дозы 1250 мг/м² или 1000 мг/м².

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

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза – по 1250 мг/м ² два раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием два 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
		150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

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

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза – по 1000 мг/м ² два раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием два 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
		150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤1,26	1150	1	2	800	600

1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления препарата Капецитабин-ТЛ 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 Капецитабин-ТЛ не носит серьезного или угрожающего жизни пациента 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 Капецитабин-ТЛ следует прервать. При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии препаратом Капецитабин-ТЛ 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 Капецитабин-ТЛ при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата Капецитабин-ТЛ, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом Капецитабин-ТЛ следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3-ей или 4-ой степени. В приведенной ниже таблице указаны рекомендации по изменению дозы препарата Капецитабин-ТЛ в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 3. График снижения дозы (3-недельный цикл или продолжительное лечение) препарата Капецитабин-ТЛ.

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

*В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института Канады (NCIC CTG, версия 1) или общими терминологическими критериями нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3).

Общие рекомендации при комбинированной терапии

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

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

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

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

Коррекция дозы в особых случаях

Нарушение функции печени у пациентов с метастазами в печень

У пациентов с нарушением функции печени, вызванным метастазами в печень, легкой или умеренной степени тяжести изменять начальную дозу не требуется. Однако такие пациенты должны находиться под наблюдением. Данных о применении капецитабина у лиц с выраженной печеночной недостаточностью нет.

Нарушение функции почек

Пациентам с исходной умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30–50 мл/мин) рекомендуется снизить начальную дозу до 75 % от стандартной 1250 мг/м². Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени (КК 51–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. При возникновении проявлений токсичности 2-ой, 3-ей или 4-ой степени рекомендуется отменить лечение, изменить дозу согласно таблице 3 и проводить детальный мониторинг. При снижении уровня креатинина < 30 мл/мин лечение препаратом Капецитабин-ТЛ необходимо прекратить. Рекомендации относительно коррекции дозы при почечной недостаточности умеренной степени тяжести одинаковы как при монотерапии капецитабином, так и при комбинированной терапии. Рекомендации относительно расчетов дозы приведены в таблицах 1 и 2.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Капецитабин-ТЛ у детей не установлены.

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

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

При лечении в комбинации с доцетакселом у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось увеличение частоты нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые будут получать комбинацию препарата Капецитабин-ТЛ с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Капецитабин-ТЛ до 75 % (950 мг/м^2 два раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1.

При лечении в комбинации с иринотеканом у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снизить начальную дозу препарата Капецитабин-ТЛ до 800 мг/м^2 два раза в сутки.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Нежелательные реакции при монотерапии капецитабином.

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

Инфекционные заболевания: 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.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: нечасто - липома.

Нарушения 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.

Нарушения психики: часто - бессонница, депрессия; нечасто - спутанное сознание, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз; нечасто - снижение остроты зрения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха: нечасто - вертиго, боль в ухе.

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 - дисфагия, боли в нижних отделах живота, гастроэзофагальный рефлюкс, гастрит, энтерит, колит, асцит, дискомфорт в брюшной полости, кровянистый стул, эзофагит, кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: часто - тромбофлебит; нечасто - нестабильная стенокардия, стенокардия, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, аритмии, тахикардия, в том числе синусовая, ощущение сердцебиения, повышение артериального давления, снижение артериального давления, похолодание конечностей, тромбоз глубоких вен, петехии, «приливы», кардиомиопатия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, желудочковые экстрасистолы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей); часто - сыпь, дерматит, алоpecia, эритема, макулярная сыпь, сухость кожи, нарушения пигментации, поражение ногтей, гиперпигментация, зуд, десквамация кожи; нечасто - пурпура, изъязвление кожи, крапивница, реакции фотосенсибилизации, ладонная эритема, отек лица.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - нарушения функции печени, гипербилирубинемия; нечасто - желтуха.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - боль в конечностях, боль в спине, артралгия; нечасто - боли в костях, скованность мышц и суставов, мышечная слабость, отечность суставов.

Нарушения со стороны половых органов: нечасто - меноррагия.

Нарушения со стороны дыхательной системы: часто - одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея; нечасто - легочная эмболия, пневмоторакс, бронхоспазм, кровохарканье, одышка при физической нагрузке, бронхиальная астма.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - гидронефроз, непроизвольное мочеиспускание, гематурия, никтурия, повышение концентрации

креатинина в крови.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - лихорадка, боли в грудной клетке, периферические отеки, тревога, сонливость; нечасто - отеки, повышение температуры тела, дрожь, озноб, гриппоподобные состояния, вялость, слабость, недомогание.

Влияние на лабораторные и инструментальные данные: вне зависимости от их причинно-следственной связи с приемом капецитабина: снижение числа нейтрофилов, снижение числа гранулоцитов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипергликемия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия.

Следующие нежелательные явления отмечались при применении капецитабина в комбинированной терапии и в постмаркетинговом периоде:

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 сердца и сосудов: 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 психики: депрессия;

Инфекционные 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 органов крови: 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: одышка, кашель;

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия,

боль в спине;

Общие расстройства: астения, боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях, повышенная сонливость.

В клинической практике применения препарата капецитабин, а также в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались очень редко отдельные случаи стеноза слезного канала, 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 - тошнота, рвота, диарея, 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

У пациентов, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях - в течение одного месяца после ее завершения.

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57 %, а величину 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 препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Капецитабин-ТЛ вместе с этими препаратами.

Фенитоин

При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия капецитабина и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента CYP2C9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды

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

Кальция фолинат

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

Соривудин и его аналоги

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

Аллопуринол

Наблюдалось взаимодействие между аллопуринолом и 5-ФУ с возможным снижением эффективности 5-ФУ. В связи с этим следует избегать одновременного применения капецитабина и аллопуринола.

Оксалиплатин

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

Бевацизумаб

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

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина при одновременном приеме с интерфероном альфа-2а (в дозе 3 млн МЕ/м² в день) снижалась с 3000 мг/м² в сутки до 2000 мг/м² в день по сравнению с монотерапией капецитабином.

Лучевая терапия

При монотерапии капецитабином с использованием стандартного режима дозирования МПД составила 3000 мг/м² в сутки. При комбинированном применении с лучевой терапией при лечении колоректального рака (с понедельника по пятницу в течение 6 недель) приводило к снижению МПД до 2000 мг/м².

Особые указания

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за проявлениями токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом Капецитабин-ТЛ.

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

Диарея: лечение препаратом Капецитабин-ТЛ может вызвать диарею, иногда тяжелую. Пациенты с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию и возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. При необходимости следует уменьшить дозу препарата Капецитабин-ТЛ.

Дегидратация: дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиваться у пациентов с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. При развитии дегидратации 2 степени или выше, лечение препаратом Капецитабин-ТЛ 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.

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

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Эти нежелательные явления более характерны для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе.

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), при лечении 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 Капецитабин-ТЛ 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 пациента и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом Капецитабин-ТЛ следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-ой степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата Капецитабин-ТЛ должны быть уменьшены.

Витамин В₆ (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении препарата Капецитабин-ТЛ в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина.

функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью; на распределение препарата Капецитабин-ТЛ неизвестно.

По данным клинического применения капецитабина выявлено развитие тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), в ряде случаев с летальным исходом. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения капецитабина прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

При применении капецитабина сообщалось о случаях развития гипо- и гиперкальциемии. Следует соблюдать осторожность у пациентов с гипо- и гиперкальциемией.

Заболевания центральной или периферической нервной системы

Следует соблюдать осторожность при применении капецитабина у пациентов с заболеваниями центральной или периферической нервной системы, например, метастазами в головной мозг или нейропатией.

Сахарный диабет или нарушение водно-электролитного баланса

При применении капецитабина у пациентов с сахарным диабетом или нарушением водно-электролитного баланса необходимо проявлять осторожность, поскольку применение капецитабина может приводить к ухудшению их течения.

Офтальмологические осложнения

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями глаз в анамнезе с целью мониторинга офтальмологических осложнений (поражения роговицы, включая кератит, точечный кератит).

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Капецитабин-ТЛ 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. При возникновении вышеперечисленных симптомов следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Препарат Капецитабин-ТЛ может вызвать гипербилирубинемия. Если в связи с лечением препаратом Капецитабин-ТЛ отмечается гипербилирубинемия $> 3,0 \times$ ВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) $> 2,5 \times$ ВГН, лечение следует прервать.

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

У пациентов, одновременно принимающих препарат Капецитабин-ТЛ 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 препаратом Капецитабин-ТЛ, не отличалась от таковой в общей популяции пациентов. 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 старше 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет. При анализе данных безопасности у пациентов старше 60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом 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 Капецитабин-ТЛ пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении ФУ, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом Капецитабин-ТЛ должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 500 мг.

По 60 таблеток (для дозировки 150 мг) или по 120 таблеток (для дозировки 500 мг) в банку полимерную для лекарственных средств или флакон для лекарственных средств из пластика.

Свободное пространство в банке, флаконе заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку, флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения, производитель/предприятие, принимающее претензии

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон/факс: (495) 995-35-08

E-mail: info@drugsformulation.ru

Места производства

1. 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

2. 150061, г. Ярославль, ул. Громова, д.15

Директор по регуляторным вопросам

ООО «Технология лекарств»



Н.М. Фальковская