ЛП-№(000087)-(РГ-RU) от 13.05.2021

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капецитовер

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капецитовер, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капецитовер, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капецитабин.

Капецитовер, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг капецитабина.

Капецитовер, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг капецитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная, лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капецитовер, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Капецитовер, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Капецитовер показан к применению у взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рак молочной железы

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

Колоректальный рак

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

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы

По 1250 мг/м^2 2 раза в сутки – утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м^2) в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

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 дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак желудка

В составе комбинированной терапии (за исключением терапии в комбинации с иринотеканом) доза капецитабина составляет 800 – 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м^2 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза капецитабина 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 капецитабина.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина при применении их в комбинации с капецитабином.

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

В комбинации с цисплатином

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, внутривенная инфузия в течение 2 часов, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза капецитабина 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 капецитабина 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, внутривенная инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2, внутривенная инфузия в течение 2 часов.

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, внутривенно болюсно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м^2 или оксалиплатин в дозе 130 мг/м^2) должен быть введен в первый день цикла в виде внутривенной инфузии в течение 2 часов, далее 1 раз в 3 недели.

В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом

Рекомендованная доза капецитабина составляет 800 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, внутривенная инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый день цикла.

Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, внутривенная инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла.

Расчет дозы препарата

Доза препарата рассчитывается исходя из площади поверхности тела пациента.

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

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы капецитабина 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 150 мг и/ или 500 мг 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)	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 2. Стандартная и сниженная дозы капецитабина 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 150 мг и/или 500 мг 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)	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 капецитабина 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 капецитабина 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 капецитабином следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-ой степени, проведение терапии капецитабином может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в Таблице 3.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При развитии признаков токсичности 4-ой степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1-ой степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50 % от начальной. Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием капецитабина при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов капецитабина, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов <1,5 х 10^9/л и/или начальный уровень тромбоцитов <100 х 10^9/л. Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей число нейтрофилов уменьшилось ниже 1,0 х 10^9/л, а число тромбоцитов уменьшилось ниже 75 х 10^9/л (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

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

Таблица 3. Схема коррекции дозы капецитабина

Степень токсичности 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии подробно описаны в разделе 4.4.

Общие рекомендации при комбинированной терапии

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

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

Если во время проведения цикла комбинированной терапии явления токсичности, по мнению врача, не связаны с применением капецитабина, то терапию капецитабином следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению.

Если другой(-ие) препарат(-ы) приходится отменить, лечение капецитабином можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии капецитабином. Данные рекомендации применимы в отношении всех показаний и всех особых групп пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Коррекция начальной дозы *при монотерапии* капецитабином 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 капецитабина *в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами* у пожилых пациентов (в возрасте ≥65 лет) нежелательные реакции 3-ей и 4-ой степени тяжести, а также нежелательные реакции, потребовавшие отмены терапии, отмечались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния 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 капецитабина с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу капецитабина до 75 % (950 мг/м^2 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в Таблице 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м^2 2 раза в день.

Пациенты с нарушением функции почек

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

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин) коррекции 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 капецитабином следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при почечной недостаточности средней степени тяжести относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчёт дозы указан в Таблицах 1 и 2.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность капецитабина у детей до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами представлена в разделе 6.6.

Внутрь целиком, запивая водой, не позднее чем через 30 мин после еды. Таблетки не следует дробить или разламывать.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к капецитабину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 печеночная недостаточность, лейкопения
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин)
- Исходное содержание нейтрофилов $<1,5 \times 10^9$/л и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л
- При наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать
- Беременность и период грудного вскармливания (более подробная информация содержится в разделе 4.6.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения на данный момент не установлены)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При ишемической болезни сердца (ИБС), почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет
- При аритмии и стенокардии в анамнезе
- При гипо- или гиперкальциемии
- При заболеваниях центральной и периферической нервной системы
- При сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса
- При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда
- При наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции
- У пациентов с частичным дефицитом ДПД
- При одновременном применении препаратов, метаболизирующихся цитохромом P4502C9 (фенитоин).

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 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 ≥65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

При анализе данных безопасности у пациентов ≥60 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 капецитабина пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом (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 капецитабином должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение капецитабина неизвестно.

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

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

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

Диарея: лечение препаратом Капецитовер может вызвать диарею, иногда тяжелую. Пациентов 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. Согласно критериям Национального онкологического института Канады (NCIC CTG, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4–6 раз в сутки или стул в ночное время; диарея 3 степени — как учащение стула до 7–9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции; диарея 4 степени как учащение стула до 10 и более раз в сутки,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу препарата Капецитовер.

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

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

При развитии дегидратации 2 степени или выше лечение препаратом Капецитовер следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует корректировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации.

Дефицит ДПД: в редких случаях неожиданно тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, воспаление слизистых оболочек, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с ФУ, обусловлены недостаточной активностью ДПД, фермента, участвующего в расщеплении ФУ. Максимальный риск развития тяжелых, жизнеугрожающих или фатальных явлений токсичности, обусловленных применением ФУ, отмечается у пациентов с определенными гомозиготами или определенным набором гетерозиготных мутаций в локусе гена DPYD, вызывающих полный или частичный дефицит ДПД. Таким пациентам не следует назначать терапию препаратом. Для пациентов с полным дефицитом ДПД отсутствуют дозы, отвечающие профилю безопасности. У пациентов с определенными гетерозиготными вариациями гена DPYD, вызывающими частичный дефицит ДПД (например, вариация DPYD*2a), повышен риск развития тяжелых явлений токсичности при применении капецитабина. У пациентов с частичным дефицитом ДПД, в случае если польза терапии препаратом (с учетом возможности применения альтернативных нефторпиримидиновых химиотерапевтических схем лечения) превышает потенциальный риск, следует соблюдать особую осторожность. У таких пациентов изначально необходимо существенно снизить дозу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата, производить последовательный мониторинг и коррекцию дозы с учетом проявлений токсичности. Тест на определение дефицита ДПД необходимо проводить в соответствии с текущими рекомендациями и принимая во внимание локальную доступность. У пациентов с невыявленным дефицитом ДПД, получающих терапию капецитабином, а также у пациентов с негативным результатом теста на специфические вариации гена DPYD могут возникнуть жизнеугрожающие явления токсичности, проявляющиеся симптомами острой передозировки. В случае возникновения явлений острой токсичности 2-4 степени необходимо немедленно прекратить терапию. Решение о полном прекращении терапии должно быть основано на клинической оценке наблюдаемых явлений токсичности.

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Проявлением кожной токсичности препарата Капецитовер является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы – ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Персистирующий или тяжелый ладонно-подошвенный синдром (степень 2 и выше) впоследствии может привести к утрате отпечатков пальцев, что может повлиять на процесс установления личности. Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию капецитабином, составляет 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней), а степень тяжести варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности 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 применение капецитабина следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-ой степени; при возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы капецитабина должны быть уменьшены.

Витамин B6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при применении капецитабина в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином.

Препарат Капецитовер может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением капецитабином отмечается гипербилирубинемия, превышающая верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), превышающее верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза, применение капецитабина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

следует прервать. Его можно возобновить при снижении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз ниже указанных пределов.

У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и пероральные антикоагулянты – производные кумарина, следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта.

Фертильность, беременность и контрацепция

На основании данных исследований у животных препарат может оказывать влияние на фертильность у мужчин и женщин репродуктивного потенциала. Женщинам во время терапии препаратом и в течение 6-ти 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. На основании результатов исследований генотоксичности пациентам мужского пола и их партнершам репродуктивного потенциала следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом и в течение 3-х месяцев после ее окончания.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Соривудин и его аналоги

В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы). Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать капецитабин одновременно с соривудином и его структурными аналогами типа бривудина (см. раздел 4.3.). Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения капецитабином.

Аллопуринол

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Кальция фолинат (Лейковорин)

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

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'-ДФУР, ФУ и ФБА) исследуемые средства влияния не оказывали.

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с интерфероном 2-альфа (3 международных млн-единицы/м^2 в сутки) составила 2000 мг/м^2 в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки.

Лучевая терапия

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

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 1 месяца после ее завершения (см. раздел 4.4.).

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57 %, а величину международного нормализованного отношения (МНО) – на 91 %. Согласно данным результатам можно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

предположить взаимодействие антикоагулятов кумаринового ряда с препаратом за счет подавления изофермента P4502C9 под влиянием капецитабина.

У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу коагулянта 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 капецитабина 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 P4502C9 под влиянием капецитабина (см. выше «Субстраты цитохрома P4502C9»). У пациентов, принимающих капецитабин одновременно с фенитоином, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Женщинам во время терапии препаратом и в течение 6-ти 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. На основании результатов исследований генотоксичности пациентам мужского пола и их партнершам репродуктивного потенциала следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом и в течение 3-х месяцев после ее окончания.

Лактация

Препарат противопоказан к применению при лактации.

Фертильность

На основании данных исследований у животных препарат может оказывать влияние на фертильность у мужчин и женщин репродуктивного потенциала.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Капецитовер обладает 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися и/или клинически значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии капецитабином были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, сонливость, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболии.

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты нежелательных реакций (НР) определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но менее <1/10); нечасто (≥1/1 000, но менее <1/100); редко (≥1/10 000, но менее <1/1 000); очень редко (<1/10 000). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Монотерапия капецитабином:

Инфекции и инвазии: часто – герпес вирусная инфекция, назофарингит, инфекция нижних дыхательных путей; нечасто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто – липома.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения; нечасто – фебрильная нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного соотношения, удлинение протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - повышение чувствительности.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – анорексия; часто – дегидратация, снижение массы тела, снижение аппетита; нечасто – сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицеридемия.

Психические нарушения: нечасто – панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто – запор, боли в эпигастрии, диспепсия; нечасто – кишечная непроходимость, асцит, энтерит, дисфагия, боль внизу живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровь в стуле.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – 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; в ходе пострегистрационного применения было выявлено, что персистирующий или тяжелый ладонно-подошвенный синдром (степень 2 и выше) может впоследствии привести к утрате отпечатков пальцев), дерматит; часто – алопеция, эритема, сухость кожи, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, сыпь, нарушение пигментации кожи; нечасто – волдырь, язвы кожи, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура. У менее чем 2 % пациентов в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией капецитабином.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боли в конечностях, боли в спине; нечасто – опухание суставов, боли в костях, боли в области лица, 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 репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – вагинальные кровотечения.

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

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гипербилирубинемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

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

нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, миелосупрессия/панцитопения;

психические нарушения: депрессия;

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

нарушения со стороны органа зрения: раздражение глаз;

нарушения со стороны сердца: кардиалгия, включая стенокардию, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, наджелудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолы;

нарушения со стороны сосудов: отеки нижних конечностей;

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель;

желудочно-кишечные нарушения: сухость во рту, метеоризм, нежелательные реакции, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых оболочек, такие как эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечное кровотечение;

нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменение ногтей, реакции фотосенсибилизации, лучевой дерматит;

нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, боль в спине;

общие нарушения и реакции в месте введения: боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение 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 нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии:

инфекции и инвазии: 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 ºС), фебрильная нейтропения; часто – миелосупрессия;

нарушения со стороны иммунной системы: часто – повышенная чувствительность;

нарушения метаболизма и питания: очень часто — снижение массы тела, снижение аппетита; часто – гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия;

психические нарушения: часто – расстройства сна, тревога;

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 – слезотечение; часто – нарушения зрения, сухость, боль в глазах, нечеткость зрительного восприятия;

нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – звон в ушах, тугоухость;

нарушения со стороны сердца: часто – фибрилляция предсердий;

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

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

часто – дизестезия глотки, боль в горле; часто – носовое кровотечение, дисфония, ринорея, икота, боль в глотке и гортани;

желудочно-кишечные нарушения: очень часто – запор, диспепсия; часто – кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, кровотечение из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия в области рта, дискомфорт в животе;

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

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

нарушения со стороны мышечной, скелетной 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 нарушения и реакции в месте введения: очень часто – слабость, вялость, повышенная чувствительность к высоким и низким температурам; часто – лихорадка, боль, воспаление слизистой оболочки, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, кровоподтеки.

В клинических исследованиях и в пострегистрационном 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 менее чем у 5 % пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2 %) и ишемии/инфаркта миокарда (3 %).

Описание отдельных нежелательных реакций

Диарея

Диарея наблюдалась у 50 % пациентов в ходе терапии капецитабином. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены ковариаты, которые статистически ассоциировались

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Ковариаты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0,1 × кг), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии (см. раздел 4.4.).

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 4.4.).

Энцефалопатия

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

Прочие особые популяции

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, получавших 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) повышался риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался (см. раздел 4.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью (см. также разделы 4.2., 4.4.)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с почечной недостаточностью, получавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 5.). 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 их исследования в течение первых двух циклов) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (5 %) и пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (8 %).

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.

Лабораторные и инструментальные данные

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

Пострегистрационное наблюдение

Во время пострегистрационного применения капецитабина обнаружены следующие нежелательные реакции:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Система, орган, класс	Нежелательная реакция	Частота
Со стороны нервной системы	Токсическая лейкоэнцефалопатия	Частота неизвестна
Со стороны органа зрения	Стеноз слезного канальца неуточненный; поражение роговицы, включая кератит	Очень редко
	Точечный кератит	Редко
Со стороны сердца	Фибрилляция желудочков; удлинение интервала QT; аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»; брадикардия	Редко
Со стороны сосудов	Вазоспазм	Редко
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность; холестатический гепатит	Очень редко
Со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная форма красной волчанки; такие тяжелые кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность, как следствие дегидратации, в том числе с летальным исходом	Редко

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

+7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

pharm@roszdravnadzor.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais.

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение желудочно-кишечного тракта и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга.

Лечение

Лечение передозировки должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ: L01BC06

Механизм действия

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 во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях.

Фармакодинамические эффекты

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксиуридина монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

N^{5-10}-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита ФУ влияет незначительно. При применении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м^2 на 14-й день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'- ДФУР, ФУ и ФБАЛ составили соответственно: 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) равнялось 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34 ч. $AUC_{0-\infty}$ составила: 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг × ч/мл, соответственно.

Распределение

Исследование in vitro в плазме крови показало, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связь с белками (главным образом, с альбумином) составляет 54 %, 10 %, 62 % и 10 %, соответственно.

Биотрансформация

Первично метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы, находящейся в основном, в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы. AUC для ФУ в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов: дигидро-5-фторурацила ($ФУН_2$), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Элиминация

Период полувыведения из организма ($t_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 3,23 часа, соответственно. Фармакокинетику капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м^2 в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день одинаковы. AUC ФУ увеличивается к 14-ому дню на 30-35 % и больше не возрастала (22 день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носили дозозависимый характер. После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся, главным образом, с мочой. Большая часть (95,5 %) принятой дозы капецитабина выводится с мочой. Выведение с калом минимально (2,6 %). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57 % принятой дозы. Около 3 % принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, линейна.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C_{max} и AUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АЛТ и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

АСТ не оказывали статистически значимого эффекта на фармакокинетические свойства 5′-ДФУР, ФУ и ФБАЛ.

Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

У пациентов с легкой и средней степенью нарушений функции печени, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения биоактивации и фармакокинетики капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Результаты фармакокинетического исследования показывают, что при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизмененного препарата и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5’-ДФУР (увеличение AUC на 35 % при снижении КК на 50 %) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114 % при снижении КК на 50 %). ФБАЛ - метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5’-ДФУР – непосредственный предшественник ФУ.

Пожилой возраст

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

Раса

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Капецитовер, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества для получения ядра таблетки массой 190 мг:

лактоза безводная (лактопресс),

целлюлоза микрокристаллическая,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

натрия кроскарбоксиметилцеллюлоза (натрия кроскармеллоза),

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

магния стеарат.

Вспомогательные вещества для получения таблетки, покрытой пленочной оболочкой, массой 195 мг:

опадрай II светло-оранжевый

[гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

лактозы моногидрат,

макрогол (полиэтиленгликоль 4000),

титана диоксид,

алюминиевый лак на основе солнечного заката желтого,

железа оксид черный].

Капецитовер, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вспомогательные вещества для получения ядра таблетки массой 620 мг:

лактоза безводная (лактопресс),

целлюлоза микрокристаллическая,

натрия кроскарбоксиметилцеллюлоза (натрия кроскармеллоза),

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

магния стеарат.

Вспомогательные вещества для получения таблетки, покрытой пленочной оболочкой, массой 638 мг:

опадрай II оранжевый

[гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

лактозы моногидрат,

макрогол (полиэтиленгликоль 4000),

титана диоксид,

алюминиевый лак на основе солнечного заката желтого,

алюминиевый лак на основе понсо 4R].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

60 таблеток (для дозировки 150 мг) и 60 или 120 таблеток (для дозировки 500 мг) в банку из полипропилена или полиэтилена низкого давления с крышкой навинчиваемой.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

Каждую банку или 6 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 150 мг) или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 500 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.10.2020 № 23140
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРОФАРМ», *юридический адрес:* 115088, г. Москва 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.; *фактический адрес:* 115088, г. Москва 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

тел.: (495) 792-53-30

факс: (495) 792-53-28

адрес электронной почты: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРОФАРМ», 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

тел.: (4722) 21-32-26

факс: (4722) 21-34-71

адрес электронной почты: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Капецитовер доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org.