

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капецитабин-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Капецитабин-Промомед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: капецитабин.

Капецитабин-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг капецитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110) (см. раздел 4.4).

Капецитабин-Промомед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 500 мг капецитабина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110), понсо 4R алюминиевый лак (E124) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Капецитабин-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

Капецитабин-Промомед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Капецитабин-Промомед показан к применению у взрослых для лечения:

- Рака 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
- Колоректального рака:
- Адъювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения
- Терапия метастатического колоректального рака
- Рака 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 и рак молочной железы

Рекомендованная доза препарата: по 1250 мг/м² 2 раза в сутки – утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м²) в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

Рекомендованная доза препарата: по 1250 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² 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 препарата Капецитабин-Промомед составляет 800–1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или 625 мг/м² 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза препарата Капецитабин-Промомед составляет 800 мг/м² 2 раза в сутки в течение

14 дней с последующим 7-дневным перерывом. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу препарата Капецитабин-Промомед.

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 препаратом Капецитабин-Промомед. В адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии рекомендованная продолжительность терапии препаратом Капецитабин-Промомед составляет 6 месяцев, то есть 8 курсов.

В комбинации с цисплатином

По 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м² 1 раз в 3 недели, внутривенная (в/в) инфузия в течение 2 часов, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза препарата Капецитабин-Промомед назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день.

В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом

По 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Капецитабин-Промомед назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30–90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м², в/в инфузия в течение 2 часов.

В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины

По 625 мг/м² 2 раза в сутки в непрерывном режиме в комбинации с эпирубицином (50 мг/м² 1 раз в 3 недели, в/в болюсно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м² или оксалиплатин в дозе 130 мг/м²) должен быть введен в первый день цикла в виде в/в инфузии в течение 2 часов, далее 1 раз в 3 недели.

В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом

Рекомендованная доза препарата Капецитабин-Промомед составляет 800 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом.

Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м² 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый день цикла.

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

Расчет дозы препарата

Доза препарата Капецитабин-Промомед рассчитывается исходя из площади поверхности тела пациента. Представленные ниже таблицы показывают примеры расчета стандартной и сниженной дозы препарата Капецитабин-Промомед для начальной дозы 1250 мг/м² или 1000 мг/м².

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

	Доза – по 1250 мг/м ² 2 раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (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

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

	Доза – по 1000 мг/м ² 2 раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (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

	Доза – по 1000 мг/м ² 2 раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (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)
1,39–1,52	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 проявления препарата Капецитабин-Промомед 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-Промомед не носит серьезного или угрожающего жизни пациента характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

При токсичности 1-й степени дозу не меняют. При токсичности 2-й или 3-й степени терапию препаратом Капецитабин-Промомед следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или уменьшении последней до 1-й степени, проведение терапии препаратом Капецитабин-Промомед может быть возобновлено в полной дозе или скорректировано согласно рекомендациям, указанным в таблице 3.

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

дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или начальный уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$. Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей число нейтрофилов уменьшилось ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов уменьшилось ниже $75 \times 10^9/\text{л}$ (гематологическая токсичность 3-й или 4-й степени). В приведенной ниже таблице указаны рекомендации по изменению дозы препарата Капецитабин-Промомед в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Капецитабин-Промомед.

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-е появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0–1	100 %
2-е появление		75 %
3-е появление		50 %
4-е появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
1-е появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0–1	75 %
2-е появление		50 %
3-е появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
1-е появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0–1	50 %
2-е появление	Полностью прекратить терапию	Неприменимо

*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

(СТСАЕ, 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 препарата Капецитабин-Промомед, 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-Промомед 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-Промомед, то терапию препаратом Капецитабин-Промомед 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-Промомед можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом Капецитабин-Промомед.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы *при монотерапии* препаратом Капецитабин-Промомед не требуется. Однако тяжелые нежелательные реакции 3-й и 4-й степени, связанные с проводимой терапией, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых. При использовании препарата Капецитабин-Промомед *в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами* у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) нежелательные реакции 3-й и 4-й 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 реакций 3-й и 4-й степени и серьезных нежелательных реакций, связанных с терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше,

которые будут получать комбинацию препарата Капецитабин-Промомед с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Капецитабин-Промомед 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 сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Капецитабин-Промомед у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри целиком, запивая водой, не позднее чем через 30 мин после еды. Таблетки не следует дробить или разламывать (см. раздел 4.8).

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, то дробление или разламывание таблетки должен осуществить медицинский специалист (см. раздел 6.6).

Информация по работе с цитотоксическими препаратами представлена в разделе 6.6.

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 нежелательных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе
- Установленный полный дефицит активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)
- Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Лейкопения
- Тяжелая почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин)
- Исходное содержание нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$
- При наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать
- Беременность
- Период грудного вскармливания (в ходе терапии препаратом Капецитабин-Промомед и в течение 2-х недель после последнего приема препарата)
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Токсичность, ограничивающая дозу

Нежелательными реакциями, ограничивающими дозу препарата, являются диарея, боль в

животе, тошнота, стоматит и ладонно-подошвенный синдром.

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

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

Диарея

Лечение препаратом Капецитабин-Промомед 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 CTC, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4–6 раз в сутки или стул в ночное время; диарея 3 степени – как учащение стула до 7–9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции; диарея 4 степени – как учащение стула до 10 и более раз в сутки, появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу препарата Капецитабин-Промомед.

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиваться 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 Капецитабин-Промомед 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 реакций, приведших к дегидратации.

Ладонно-подошвенный синдром

Проявлением кожной токсичности препарата Капецитабин-Промомед 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-й степени до 3-й степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-й степени не нарушает повседневной активности пациента и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-й степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-й 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-й или 3-й степени терапию препаратом Капецитабин-Промомед следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-й степени последующие дозы препарата Капецитабин-Промомед должны быть уменьшены. Витамин В6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении препарата Капецитабин-Промомед в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином.

Кардиотоксичность

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ.

Эти нежелательные реакции более характерны для пациентов с ИБС в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе.

Гипо- или гиперкальциемия

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

Заболевания центральной или периферической нервной системы

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге и нейропатии).

Сахарный диабет или нарушение водно-электролитного баланса

Следует соблюдать осторожность у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями водно-электролитного баланса, так как в ходе лечения капецитабином возможно обострение данных заболеваний.

Антикоагулянты кумаринового ряда

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Капецитабин-Промомед и препаратов, метаболизирующихся цитохромом P4502C9 (варфарин или фенитоин).

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами – производными кумарина – следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО)) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта. При одновременном применении с фенитоином и капецитабином, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме (см. раздел 4.5).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом Капецитабин-Промомед должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленного метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение капецитабина неизвестно.

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

Проведение терапии можно возобновить при снижении концентрации билирубина до $\leq 3,0 \times$ ВГН и снижении активности «печеночных» аминотрансфераз до $\leq 2,5 \times$ ВГН.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Капецитабин-Промомед пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении

фторурацилом (ФУ), частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин).

Дефицит ДПД

Активность ДПД ограничивает скорость катаболизма ФУ (см. раздел 5.2), поэтому у пациентов с дефицитом ДПД отмечается повышенный риск развития явлений токсичности, связанных с фторпиримидинами, включая, например, стоматит, диарею, воспаление слизистых оболочек, нейтропению и нейротоксичность. Токсичность, связанная с дефицитом ДПД, обычно возникает во время первого цикла лечения или после увеличения дозы препарата.

Полный дефицит ДПД

Полный дефицит ДПД встречается редко (у 0,01–0,5 % представителей европеоидной расы). Пациенты с полным дефицитом ДПД подвержены высокому риску развития жизнеугрожающей или летальной токсичности и не должны получать лечение препаратом Капецитабин-Промомед (см. раздел 4.3).

Частичный дефицит ДПД

Частичный дефицит ДПД затрагивает 3–9 % популяции европеоидной расы. У пациентов с частичным дефицитом ДПД отмечается повышенный риск развития тяжелой и потенциально жизнеугрожающей токсичности. Необходимо рассмотреть снижение начальной дозы препарата для ограничения развития данной токсичности. Дефицит ДПД следует рассматривать как параметр, который обязательно должен быть принят во внимание в сочетании с другими рутинными мерами по снижению дозы.

Первоначальное снижение дозы может повлиять на эффективность лечения.

В случае отсутствия серьезной токсичности последующие дозы могут быть увеличены при условии тщательного мониторинга.

Тестирование на дефицит ДПД

Несмотря на неопределенность в отношении оптимальных методологий тестирования рекомендуется провести фенотипирование и/или генотипирование до начала лечения препаратом Капецитабин-Промомед. Следует руководствоваться доступными и применимыми клиническими рекомендациями.

Генотипическая характеристика дефицита ДПД

Тестирование на редкие мутации гена *DPYD* перед началом лечения может помочь выявить пациентов с дефицитом ДПД.

Четыре варианта гена DPYD (с.1905+1G > A (также известный как DPYD*2A), с.1679T > G (DPYD*13), с.2846A > T и с.1236G > A/НаpB3) могут вызывать полное отсутствие или снижение ферментативной активности ДПД. Другие редкие варианты также могут быть ассоциированы с повышенным риском развития тяжелой или жизнеугрожающей токсичности.

Известно, что некоторые гомозиготные и сложные гетерозиготные мутации в локусе гена DPYD (например, комбинации четырех вариантов по меньшей мере с одним аллелем в с.1905+1G > A или с.1679T > G) вызывают полное или почти полное отсутствие ферментативной активности ДПД.

У пациентов с определенными гетерозиготными вариантами гена DPYD (включая варианты с.1905+1G > A, с.1679T > G, с.2846A > T и с.1236G > A/НаpB3) отмечается повышенный риск развития тяжелой токсичности при лечении фторпиримидинами.

Частота гетерозиготного генотипа с.1905+1G > A в гене DPYD у пациентов европеоидной расы составляет около 1 %, частота с.2846A > T – 1,1 %, частота вариантов с.1236G > A/НаpB3 – 2,6–6,3 % и частота с.1679T > G – от 0,07 % до 0,1 %.

Данные о частоте четырех вариантов гена DPYD в других популяциях, кроме представителей европеоидной расы, ограничены.

В настоящее время четыре варианта гена DPYD (с.1905+1G > A, с.1679T > G, с.2846A > T и с.1236G > A/НаpB3) считаются практически отсутствующими в популяциях африканского (афро-американского) или азиатского происхождения.

Фенотипическая характеристика дефицита ДПД

Для фенотипической характеристики дефицита ДПД рекомендовано определение предтерапевтических уровней эндогенного ДПД-субстрата – урацила (U) в плазме крови. Повышенные пред-терапевтические концентрации урацила связаны с повышенным риском развития токсичности.

Уровень урацила в крови ≥ 16 нг/мл и < 150 нг/мл следует считать показателем частичного дефицита ДПД и ассоциировать с повышенным риском развития фторпиримидиновой токсичности, несмотря на неопределенность в отношении пороговых значений урацила, определяющих полный и частичный дефицит ДПД. Уровень урацила в крови ≥ 150 нг/мл следует считать показателем полного дефицита ДПД и ассоциировать с жизнеугрожающей или летальной фторпиримидиновой токсичностью.

Офтальмологические осложнения

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.

Тяжелые кожные реакции

Препарат Капецитабин-Промомед может вызвать развитие таких тяжелых кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата Капецитабин-Промомед прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

Применение препарата у пациентов пожилого возраста

Частота токсических проявлений 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 реакции со стороны желудочно-кишечного тракта 3-й и 4-й 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-й и 4-й степени тяжести и нежелательных реакций, 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 нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести, серьезных нежелательных реакций и ранней отмены терапии из-за нежелательных реакций по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

Вспомогательные вещества

Содержание лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Капецитабин-Промомед из-за наличия лактозы в составе вспомогательных веществ.

Содержание красителя желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110)

Может вызывать аллергические реакции.

Содержание красителя понсо 4R алюминиевый лак (E124) (для дозировки 500 мг)

Может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) S-варфарина на 57 %, а величину МНО – на 91 %. Согласно данным результатам, можно предположить взаимодействие антикоагулянтов кумаринового ряда с капецитабином 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 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 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 подраздел «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'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали.

Аллопуринол

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

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с интерфероном 2-альфа (3 международных млн-единицы/м² в сутки) составила 2000 мг/м² в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м² в сутки.

Лучевая терапия

Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м² в сутки (при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-дневном курсе лучевой терапии), в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м² в сутки (интермиттирующий режим).

Кальция фолинат (Лейковорин)

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

В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД. Указанное взаимодействие может приводить к летальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать капецитабин 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 капецитабином.

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

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщинам во время терапии препаратом Капецитабин-Промомед и в течение 6 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 с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Капецитабин-Промомед и в течение 3-х месяцев после ее окончания.

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

Лактация

Препарат противопоказан к применению при лактации (в ходе терапии препаратом Капецитабин-Промомед и в течение 2-х недель после последнего приема препарата).

Фертильность

На основании данных исследований у животных капецитабин может оказывать влияние на фертильность у мужчин и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

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

Препарат Капецитабин-Промомед обладает умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные реакции, 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, астения, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболия.

Табличное резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

Монотерапия капецитабином

В таблице 4 перечислены нежелательные реакции, связанные с применением капецитабина в монотерапии, на основе объединенного анализа данных по безопасности из трех основных исследований, в которых приняло участие более 1900 пациентов.

Нежелательные реакции добавляются к определенной группе частоты в соответствии с общей встречаемостью по результатам объединенного анализа.

Таблица 4. Резюме нежелательных реакций, связанных с применением капецитабина в монотерапии.

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие 3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	Редко (пострегистрационный опыт)	Очень редко (пострегистрационный опыт)
<i>Инфекции и инвазии</i>				
	герпесвирусная инфекция, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей	сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба		
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>				
		липома		

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие 3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	Редко (пострегистрационный опыт)	Очень редко (пострегистрационный опыт)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
	нейтропения, анемия	фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение МНО/увеличение протромбинового времени		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		гиперчувствительность	ангионевротический отек	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
анорексия	дегидратация, снижение массы тела	сахарный диабет, гипокалиемия, нарушение аппетита, расстройство пищеварения, гипертриглицеридемия		
<i>Психические нарушения</i>				
	бессонница, депрессия	состояние спутанности сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
	головная боль, летаргия, головокружение, парестезии, дисгевзия	афазия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, расстройство чувствительности, периферическая нейропатия		токсическая лейкоэнцефалопатия

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие 3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	Редко (пострегистрационный опыт)	Очень редко (пострегистрационный опыт)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз	снижение остроты зрения, диплопия	стеноз слезного канальца, поражение роговицы, кератит, точечный кератит	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				
		вертиго, боль в ушах		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		нестабильная стенокардия, стенокардия, ишемия миокарда/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, синусовая тахикардия, сердцебиение	фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия, вазоспазм	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
	тромбофлебит	тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления, петиции, понижение артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
	одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея	легочная эмболия, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная		

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие 3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	Редко (пострегистрационный опыт)	Очень редко (пострегистрационный опыт)
		астма, одышка при физической нагрузке		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
диарея, рвота, тошнота, стоматит, боли в животе	желудочно-кишечное кровотечение, запор, боли в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, эзофагит, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	гипербилирубинемия, изменение функциональных тестов печени	желтуха	печеночная недостаточность, холестатический гепатит	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
ладонно-подошвенный синдром**	сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, зуд, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, шелушение кожи, дерматит, нарушение пигментации, изменения ногтей	волдыри, язва кожи, сыпь, крапивница, реакция светочувствительности, ладонная эритема, отек лица, пурпура, синдром радиационного отзыва	кожная форма красной волчанки	тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
	боли в конечностях, боли в спине, артралгия	опухание суставов, боли в костях, боли в области лица, скелетно-		

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие 3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	Редко (пострегистрационный опыт)	Очень редко (пострегистрационный опыт)
		мышечная скованность, мышечная слабость		
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
		гидронефроз,держание мочи, гематурия, никтурия, повышение креатинина в плазме крови		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
		вагинальные кровотечения		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
утомляемость, астения	пирексия, периферические отеки, недомогание, боль в груди	отеки, озноб, гриппоподобный синдром, ригидность, повышение температуры тела		

**** Основываясь на пострегистрационном опыте, было выявлено, что персистирующий или тяжелый ладонно-подошвенный синдром может впоследствии привести к утрате отпечатков пальцев (см. раздел 4.4).**

Применение капецитабина в комбинированной терапии

В таблице 5 перечислены нежелательные реакции, связанные с применением капецитабина в сочетании с различными схемами химиотерапии по различным показаниям на основе данных по безопасности более 3000 пациентов. Нежелательные реакции добавляются к соответствующей группе частоты (очень часто или часто) в соответствии с наивысшей частотой, наблюдаемой в любом из основных клинических исследований, и только в том случае, когда они наблюдались в дополнение к нежелательным реакциям при монотерапии капецитабином или с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином (см. таблицу 4). Нежелательные реакции, отмечавшиеся для капецитабина при комбинированной терапии с категорией частоты «нечасто», согласуются с таковыми

при монотерапии капецитабином или при монотерапии комбинированным лекарственным средством (в литературе и/или в инструкции по медицинскому применению препарата).

Некоторые нежелательные реакции часто наблюдались при применении комбинации лекарственных средств (например, периферическая сенсорная нейропатия при применении с доцетакселом или оксалиплатином, повышение артериального давления при применении с бевацизумабом); однако нельзя исключить обострение на фоне терапии капецитабином.

Таблица 5. Резюме нежелательных реакций, связанных с применением капецитабина в составе комбинированной терапии, которые наблюдались в дополнение к нежелательным реакциям при монотерапии капецитабином или с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином.

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Редко (пострегистрационный опыт)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
	опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, ⁺ инфекции, герпес полости рта	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		
⁺ нейтропения, ⁺ лейкопения, ⁺ анемия, ⁺ нейтропеническая лихорадка, ⁺ тромбоцитопения	угнетение функции костного мозга, ⁺ фебрильная нейтропения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
	гиперчувствительность	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
снижение аппетита	гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия	
<i>Психические нарушения</i>		
	расстройства сна, тревога	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль	нейротоксичность, тремор, невралгия, реакция гиперчувствительности, гипестезия	

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Редко (пострегистрационный опыт)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
повышенное слезоотделение	нарушения зрения, сухость глаз, боль в глазах, помутнение зрения	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		
	звон в ушах, тугоухость	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
	фибрилляция предсердий, ишемия миокарда/инфаркт миокарда	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
отеки нижних конечностей, повышение артериального давления, ⁺ эмболия и тромбоз	гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
боль в горле, дизестезия глотки	икота, боль в глотке и гортани, дисфония	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
запор, диспепсия	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 в области рта, парестезия в области рта, гипестезия в области рта, дискомфорт в животе	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
	нарушение функции печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
алопеция, изменение ногтей	гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость	
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
миалгия, артралгия, боль в конечностях	боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость	

Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Редко (пострегистрационный опыт)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
	гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия	острая почечная недостаточность вследствие дегидратации
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
пирексия, слабость, ⁺ летаргия, повышенная чувствительность к высоким и низким температурам	воспаление слизистой оболочки, боль в конечностях, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, ⁺ лихорадка, инфузионные реакции, реакции в месте инъекции, боль в месте инфузии, боль в месте инъекции	
<i>Травмы, интоксикации и осложнения процедур</i>		
	кровоподтек	

⁺ Для каждого термина подсчет частоты основывался на нежелательных реакциях всех степеней тяжести. Для терминов, отмеченных знаком «+», подсчет частоты был основан на нежелательных реакциях 3–4 степени тяжести. Нежелательные реакции добавляются в соответствии с наивысшей частотой, наблюдавшейся в любом из основных исследований комбинированной терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ладонно-подошвенный синдром (см. раздел 4.4)

При применении капецитабина в дозе 1250 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й дни каждые 3 недели в исследованиях монотерапии капецитабином (включая исследования адъювантной терапии рака толстой кишки, терапии метастатического колоректального рака и рака молочной железы) наблюдался ладонно-подошвенный синдром всех степеней тяжести с частотой от 53 % до 60 % и в группе капецитабин/доцетаксел в исследовании терапии метастатического рака молочной железы с частотой 63 %. При применении капецитабина в дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й дни каждые 3 недели при комбинированной терапии капецитабином ладонно-подошвенный синдром всех степеней тяжести наблюдался с частотой от 22 % до 30 %.

Мета-анализ 14 клинических исследований с данными более 4700 пациентов, получавших капецитабин в монотерапии или капецитабин в сочетании с различными режимами химиотерапии по различным показаниям (рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак молочной железы), показал, что ладонно-подошвенный синдром всех

степеней тяжести отмечался у 2066 (43 %) пациентов по прошествии в среднем 239 дней (95 % ДИ в диапазоне от 201 до 288 дней) после начала лечения капецитабином. Во всех исследованиях следующие ковариаты были статистически значимо связаны с повышенным риском развития ладонно-подошвенного синдрома: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), уменьшение кумулятивной дозы капецитабина ($0,1 \cdot \text{кг}$), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии, удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет), женский пол и хорошее состояние по ECOG (шкала оценки общего состояния онкологического больного ВОЗ) на исходном уровне (0 против ≥ 1).

Диарея (см. раздел 4.4)

Диарея наблюдалась у 50 % пациентов в ходе терапии капецитабином. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены ковариаты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Ковариаты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина ($0,1 \cdot \text{кг}$), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии.

Кардиотоксичность (см. раздел 4.4)

В результате анализа профиля безопасности 7 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.

Энцефалопатия

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

Воздействие препарата при дроблении или разламывании таблеток

В случае дробления или разламывания таблеток капецитабина наблюдались следующие нежелательные реакции: раздражение глаз, отек век, кожная сыпь, головная боль, парестезия, диарея, тошнота, раздражение слизистой оболочки желудка, рвота.

Лабораторные и инструментальные данные

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.

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, получавшие капецитабин в комбинации с доцетакселом, также раньше выбывали из исследования вследствие развития нежелательных реакций, по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет. В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) 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. разделы 4.2 и 4.4)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с почечной недостаточностью, получавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36 % (n=268) пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с 41 % (n=257) пациентов с почечной недостаточностью легкой степени и 54 % (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел 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 из 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

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: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC06

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

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

После перорального назначения капецитабина пациентам с колоректальным раком (N=8) концентрация ФУ в ткани опухоли в 3,2 раза больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях (диапазон от 0,9 до 8,0).

Соотношение концентраций ФУ в ткани опухоли и плазме – 21,4 (диапазон от 3,9 до 59,9), соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8,9 (диапазон от 3,0 до 25,8).

Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли также в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксидифторуридинмонофосфат (ФДУМФ) и 5-фторидифторуридинтрифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезоксидезоцитадин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита ФУ влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14-й день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и α-фтор-β-аланина (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 часа. AUC_{0-∞} составила 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3 мкг×ч/мл соответственно.

Распределение

Исследование *in vitro* в плазме крови человека 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 плазме в 6–22 раза меньше, чем после внутривенного болюсного введения ФУ в дозе 600 мг/м². Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов: дигидро-5-фторурацила (ФУН₂), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и 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/м² в сутки. Фармакокинетические параметры

капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день были одинаковы. AUC ФУ увеличивалась к 14-му дню на 30–35 % и больше не возрастала (22-й день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носили дозозависимый характер. После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом почками. Большая часть (95,5 %) принятой дозы капецитабина выводится почками. Выведение с калом минимально (2,6 %). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57 % принятой дозы. Около 3 % принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Комбинированная терапия

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

Фармакокинетика в особых клинических группах

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АСТ и АЛТ не оказывали статистически значимого эффекта на фармакокинетические свойства 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ.

Печеночная недостаточность, обусловленная метастатическим поражением печени

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

Почечная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

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

Капецитабин-Промомед, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия (E468)

Гипромеллоза (E464)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (E464)

Лактозы моногидрат

Макрогол 4000 (Полиэтиленгликоль 4000)

Титана диоксид (E171)

Желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110)

Железа оксид черный (E172)

или

Готовое пленочное покрытие Опадрай® II 32F230021 светло-оранжевый

[Гипромеллоза (E464)

Лактозы моногидрат

Макрогол 4000 (Полиэтиленгликоль 4000)

Титана диоксид (E171)

Желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110)

Железа оксид черный (E172)]

или

Идентичное по качественному и количественному составу готовое пленочное покрытие

Капецитабин-Промомед, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактоза безводная

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия (E468)

Гипромеллоза (E464)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (E464)

Лактозы моногидрат

Макрогол 4000 (Полиэтиленгликоль 4000)

Титана диоксид (E171)

Желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110)

Понсо 4R алюминиевый лак (E124)

или

Готовое пленочное покрытие Опадрай® II 32F230022 оранжевый

[Гипромеллоза (E464)

Лактозы моногидрат

Макрогол 4000 (Полиэтиленгликоль 4000)

Титана диоксид (E171)

Желтый «солнечный закат» FCF алюминиевый лак (E110)

Понсо 4R алюминиевый лак (E124)]

или

Идентичное по качественному и количественному составу готовое пленочное покрытие

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10 или 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 360, 500 таблеток помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 14, 15 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению 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

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Так как препарат Капецитабин-Промомед является цитотоксичным, необходимо использовать специализированное оборудование и процедуры утилизации. Неиспользованный препарат и расходные материалы должны быть утилизированы согласно локальным требованиям.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Адрес электронной почты: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Капецитабин-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.