

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Капаметин® ФС****Регистрационный номер:** ЛП-003440**Международное непатентованное название:** капецитабин**Торговое название:** Капаметин® ФС**Химическое название:** 5-дезоксидезокси-5-фтор-2'-дезоксид-5'-метилтетрагидропиримидин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав:**1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой,  
содержит:

	Количество, мг	
	Дозировка 150 мг	Дозировка 500 мг
<b>Активное вещество:</b>		
Капецитабин	150,0	500,0
<b>Вспомогательные вещества:</b>		
Целлюлоза микрокристаллическая	26,0	95,0
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	10,5	37,0
Кросповидон	4,0	16,0
Магния стеарат	1,5	5,0
<b>Пленочная оболочка:</b>		
Опадрай II желтый 85F32771 (поливиниловый спирт – 40,00 %, тальк – 14,80 %, макрогол 3350 – 20,20 %, титана диоксид – 23,70 %, железа оксид жёлтый – 1,30 %)	8,0	-
Опадрай II желтый 85F32733 (поливиниловый спирт – 40,00 %, тальк – 14,80 %, макрогол 3350 – 20,20 %, титана диоксид – 21,65 %, железа оксид жёлтый – 3,35 %)	-	27,0
<u>Теоретическая масса таблетки</u>	<u>200,0</u>	<u>680,0</u>

**Описание**

*Дозировка 150 мг:* овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

*Дозировка 500 мг:* овальные двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антимаетаболит.

**Код АТХ:** L01BC06

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

Капецитабин – производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие.

Капецитабин *in vitro* не обладает цитотоксическим эффектом, тогда как *in vivo* превращается во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы и, таким образом, 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.

У больных раком толстой кишки после приема капецитабина внутрь концентрация ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях в 3.2 раза. Соотношение концентрации ФУ в ткани опухоли и плазме 21.4, соотношение его концентрации в здоровых тканях и плазме – 8.9.

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

В опухолевых клетках у пациентов с раком молочной железы, желудка, толстой кишки, шейки матки и яичника содержится больше тимидинфосфорилазы, участвующей в превращении метаболита капецитабина — 5'-дезоксидифторуридина (5'-ДФУР) в ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-деоксиуридина монофосфат (ФДУМФ) и 5-фторуридина трифосфат (ФУТФ). Метаболиты ФУ повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФДУМФ и фолатный кофактор N<sup>5-10</sup>-метилентетрагидрофолат ковалентно связываются с тимидилатсинтетазой с образованием третичного комплекса, что нарушает образование из урацила тимидилата — предшественника тимидина трифосфата, необходимого для синтеза ДНК, его недостаток приводит к угнетению клеточного деления. Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее

ФУТФ вместо уридина трифосфата (УТФ), и эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После приема внутрь капецитабин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Одновременный прием пищи уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита ФУ влияет незначительно. При применении препарата после приема пищи в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) составляет 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34 часа, а AUC<sub>0-∞</sub> – 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3 мкг×ч/мл, соответственно.

*Распределение.* По данным исследований *in vitro* в плазме крови человека связь с белками (главным образом с альбумином) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ составляет соответственно 54 %, 10 %, 62 % и 10 %.

*Метаболизм.* В печени капецитабин первоначально гидролизуется с помощью карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который превращается в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы печени и опухолевых тканей. В дальнейшем происходит трансформация, преимущественно, в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы до активного метаболита ФУ.

AUC для ФУ в 6 - 22 раза меньше, чем после внутривенного струйного введения ФУ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ метаболизируется до неактивных метаболитов - дигидро-5-фторурацила (ФУН<sub>2</sub>), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и ФБАЛ под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

*Выведение.* Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 и 3.23 часа, соответственно.

Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й дни не отличаются и в диапазоне терапевтических доз носят дозозависимый характер. Равновесная концентрация 5-ФУ достигается к 14 дню от начала приема и далее остается неизменной.

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

#### ***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 у особых групп пациентов***

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

#### ***Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени***

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, обусловленных метастатическим поражением, фармакокинетические параметры и процессы биоактивации капецитабина клинически значимо не изменяются. Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

#### ***Пациенты с нарушением функции почек***

При различной степени почечной недостаточности (от легкой до тяжелой) фармакокинетика неизменного 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 5-ФУ.

#### ***Пациенты пожилого возраста***

Возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и ФУ. AUC ФБАЛ увеличивается с возрастом (увеличение возраста на 20% сопровождается 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.

**Показания к применению*****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 при резистентности к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

***Колоректальный рак***

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

***Рак желудка***

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата.
- Гиперчувствительность к фторурацилу или в случае развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе.
- Установленный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), как и для других фторпиримидинов.
- Тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Исходное содержание нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ .
- Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов (например, бривудина).
- Наличие противопоказаний для других препаратов комбинированной терапии.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Беременность и период кормления грудью.

**С осторожностью**

При почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) или печеночной недостаточности, ишемической болезни сердца (ИБС), аритмии и стенокардии в анамнезе, 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.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

В настоящее время данных по применению капецитабина у беременных женщин нет.

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь, не позже, чем через 30 мин после приема пищи, запивая водой.

### ***Стандартный режим дозирования***

#### Монотерапия

##### *Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы*

Рекомендованная доза препарата составляет 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки (что соответствует суммарной суточной дозе 2500 мг/м<sup>2</sup>) в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

#### Комбинированная терапия

##### *Рак молочной железы*

Рекомендованная доза для капецитабина 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки (что соответствует суммарной суточной дозе 2500 мг/м<sup>2</sup>) в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с доцетакселом (75 мг/м<sup>2</sup> 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 и рак желудка*

В составе комбинированной терапии (за исключением терапии в комбинации с иринотеканом) доза препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** составляет до 800-1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** составляет 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС**.

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

В адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии рекомендованная продолжительность терапии препаратом **Капаметин® ФС** составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов.

*Комбинированная терапия с цисплатином*

Рекомендованная доза для капецитабина  $1000 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в сочетании с цисплатином ( $80 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 2 часов, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза капецитабина – вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день.

*Комбинированная терапия с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом*

Рекомендованная доза для капецитабина  $1000 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в сочетании с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза капецитабина вводится вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день. Бевацизумаб вводится в дозе  $7,5 \text{ мг/кг}$  1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 минут, первая инфузия назначается в первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе  $130 \text{ мг/м}^2$ , в/в инфузия в течение 2 часов.

*Комбинированная терапия с эпирубицином и препаратом на основе платины*

Рекомендованная доза для капецитабина  $625 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки в непрерывном режиме в сочетании с эпирубицином ( $50 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 недели, в/в струйно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе  $60 \text{ мг/кг}^2$  или оксалиплатин в дозе  $130 \text{ мг/м}^2$ ) должен быть введен в первый день цикла терапии, в/в инфузия в течение 2 часов, далее 1 раз в 3 недели.

*Комбинированная терапия с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом*

Рекомендованная доза для капецитабина  $800 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в сочетании с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом.

Иринотекан вводится в дозе  $200 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 минут, первая инфузия проводится в первый день цикла.

Бевацизумаб вводится в дозе  $7,5 \text{ мг/кг}$  1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 минут, первая инфузия проводится в первый день цикла.

Представленные ниже таблицы (таблицы 1, 2) показывают примеры расчета стандартной и сниженной дозы препарата **Капаметин® ФС** для начальной дозы  $1250 \text{ мг/м}^2$  или  $1000 \text{ мг/м}^2$ .

**Таблица 1. Стандартная и сниженные дозы препарата Капаметин® ФС для начальной дозы 1250 мг/м<sup>2</sup>, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.**

	Доза – по 1250 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м <sup>2</sup>	Количество 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 <sup>2</sup>	Сниженная доза (50 % от начальной дозы) 625 мг/м <sup>2</sup>
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Разовая 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 сниженные дозы препарата Капаметин® ФС для начальной дозы 1000 мг/м<sup>2</sup>, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.**

	Доза – по 1000 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м <sup>2</sup>	Количество 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 <sup>2</sup>	Сниженная доза (50 % от начальной дозы) 500 мг/м <sup>2</sup>
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Разовая 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 капецитабина в ходе лечения***

#### ***Общие рекомендации***

Явления токсичности при лечении капецитабином можно устранить симптоматической терапией и/или коррекцией дозы препарата (прервав лечение или уменьшив дозу). Если дозу пришлось снизить, увеличивать ее впоследствии нельзя.

Если по оценке лечащего врача токсический эффект препарата **Капаметин® ФС** не носит серьезного или угрожающего жизни пациента характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания лечения.

При токсичности 1 степени корректировать дозу не следует. При токсичности 2 и 3 степени применение препарата следует прервать.

При исчезновении признаков токсичности или ее уменьшении до 1-ой степени, проведении терапии капецитабином можно возобновить в полной дозе или скорректировать в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3.

При развитии признаков токсичности 4-ой степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптоматики до 1 степени, после чего применение препарата возобновить в дозе, составляющей 50 % от начальной. Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях.

Следует немедленно прекратить прием препарата **Капаметин® ФС** при возникновении токсичности тяжелой и средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата, то эти дозы не восполняют.

#### *Гематологическая токсичность*

Пациентам с исходным количеством нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  не следует назначать терапию капецитабином.

Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей количество нейтрофилов уменьшилось ниже  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов уменьшилось ниже  $75 \times 10^9/\text{л}$  (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

Ниже приводятся рекомендации по изменению дозы капецитабина в случае развития токсических явлений, связанных с его применением (таблица 3).

**Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Капаметин® ФС**

Степень токсичности по NCIC*	Коррекция дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла, % от начальной дозы
Степень 1	Продолжать в той же дозе	Продолжать в той же дозе
Степень 2		
При 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0–1	100 %
При 2-м появлении		75 %
При 3-м появлении		50 %
При 4-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
При 1-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0–1	75 %

Степень токсичности по NCIC*	Коррекция дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла, % от начальной дозы
При 2-м появлении	Прервать терапию до разрешения до степени 0–1	50 %
При 3-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
При 1-м появлении	Полностью прекратить терапию или, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0–1	50 %
При 2-м появлении	Полностью прекратить терапию	Не применимо

\* Используются критерии токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 1) или общие терминологические критерии нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома подробно описаны в разделе «Особые указания».

#### **Общие рекомендации при комбинированной терапии**

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

В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка приема препарата **Капаметин® ФС** 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 **Капаметин® ФС**, то терапию препаратом **Капаметин® ФС** следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению.

Если другой(-ие) препарат(-ы) приходится отменить, лечение препаратом Капаметин® ФС можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом *Капаметин® ФС*.

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

### ***Коррекция дозы в особых случаях***

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с исходной почечной недостаточностью средней степени (КК 30 - 50 мл/мин) рекомендуется уменьшить начальную дозу до 75 % от 1250 мг/м<sup>2</sup>. При начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> не требуется коррекции дозы.

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

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2, 3 или 4 степени тяжести, необходимо тщательное наблюдение и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3. Если во время лечения рассчитанный КК снизился до уровня менее 30 мл/мин терапию препаратом *Капаметин® ФС* 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.

#### *Нарушение функции печени у пациентов с метастазами в печень*

У пациентов с метастазами в печень и нарушением функции печени легкой или средней степени изменять начальную дозу капецитабина не требуется. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать. Применение капецитабина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Коррекция начальной дозы при монотерапии препаратом *Капаметин® ФС* не требуется. Имеются данные о том, что тяжелые нежелательные явления 3-ей и 4-ой степени тяжести, связанные с терапией капецитабином, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых. При применении капецитабина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  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 комбинированную терапию капецитабином и доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата **Капаметин® ФС** до 75 % (950 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день.

#### *Применение у детей*

Безопасность и эффективность капецитабина у *детей* не установлена.

#### **Побочное действие**

Побочные действия, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), редко (> 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные сообщения) и частота не известна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом капецитабина, были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, повышенная утомляемость, астения, анорексия, кардиотоксичность, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе, а также тромбозы/эмболии.

**Таблица 4. Побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов, принимавших капецитабин в качестве монотерапии.**

<i>Системы органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>	<i>Нечасто (тяжелые и/или угрожающие жизни (3-4 степени), либо считающиеся клинически значимыми)</i>	<i>Редко/очень редко</i>
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	-	Герпесвирусные инфекции, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей	Сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые	-

<i>Системы органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>	<i>Нечасто (тяжелые и/или угрожающие жизни (3-4 степени), либо считающиеся клинически значимыми)</i>	<i>Редко/оче нь редко</i>
			инфекции, инфекции, абсцесс зуба	
<i>Доброкачественн ые, злокачественные и неуточненные новообразования</i>	-	-	Липома	-
<i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	-	Нейтропения, анемия	Фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного отношения, удлинение протромбинового времени	-
<i>Со стороны иммунной системы</i>	-	-	Повышенная чувствительность	-
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	Анорексия	Обезвоживание, снижение массы тела	Сахарный диабет, гипокалиемия, снижение аппетита, расстройство пищеварения, гипертриглицериде мия	-
<i>Нарушения психики</i>	-	Бессонница, депрессия	Спутанность сознания, панические атаки, снижение либидо, подавленное настроение	-
<i>Со стороны нервной системы</i>	-	Головная боль, вялость, головокружение (кроме вертиго), парестезии,	Афазия, нарушения памяти, атаксия, обмороки, нарушение равновесия, потеря	-

<i>Системы органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>	<i>Нечасто (тяжелые и/или угрожающие жизни (3-4 степени), либо считающиеся клинически значимыми)</i>	<i>Редко/оче нь редко</i>
		дисгевзия	чувствительности, периферическая нейропатия	
<i>Со стороны органа зрения</i>	-	Повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз	Снижение остроты зрения, диплопия	-
<i>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	-	-	Вертиго, боль в ушах	-
<i>Со стороны сердца</i>	-	-	Стенокардия, в т.ч. нестабильная, ишемия миокарда, аритмия, наджелудочковая аритмия (в том числе фибрилляция предсердий), тахикардия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения	-
<i>Со стороны сосудов</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоз глубоких вен, повышение/ понижение артериального давления, петехии, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей	-
<i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	-	Одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея	Эмболия легочной артерии, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке	-
<i>Со стороны</i>	Диарея, рвота,	Желудочно-	Кишечная	-

<i>Системы органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>	<i>Нечасто (тяжелые и/или угрожающие жизни (3-4 степени), либо считающиеся клинически значимыми)</i>	<i>Редко/очень редко</i>
<i>желудочно-кишечного тракта</i>	тошнота, стоматит (в т.ч. язвенный), боль в животе	кишечные кровотечения, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, эзофагит, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, колит, кровь в стуле	
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Гипербилирубинемия, изменения функциональных тестов печени	Желтуха	-
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Кожная сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, макулярная сыпь, зуд, гиперпигментация кожи, шелушение кожи, дерматит, изменения ногтей, нарушение пигментации кожи	Кожные язвы, волдыри, лучевой дерматит, крапивница, реакции фоточувствительности, ладонная эритема, отек лица, пурпура	Трещины кожи
<i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	-	Боли в конечностях, боли в спине, артралгия	Опухание суставов, боль в костях, лицевая боль, скованность суставов, мышечная слабость	
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	-	Гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение концентрации креатинина в плазме крови	-
<i>Со стороны</i>	-	-	Вагинальные	-



<i>Системы органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>	<i>Нечасто (тяжелые и/или угрожающие жизни (3-4 степени), либо считающиеся клинически значимыми)</i>	<i>Редко/очень редко</i>
<i>половых органов и молочной железы</i>			кровотечения	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Повышенная утомляемость, астения, сонливость	Лихорадка, периферические отеки, недомогание, слабость, боль в груди	Отеки, озноб, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, дрожь.	-

**Таблица 5. Побочные эффекты, зарегистрированные у пациентов, принимавших капецитабин в составе комбинированной терапии в дополнение к реакциям, зарегистрированным при монотерапии капецитабином, либо наблюдавшиеся с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином.**

<i>Система органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	-	Опоясывающий герпес, инфекция, инфекции мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки полости рта, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекции, герпес полости рта
<i>Со стороны системы крови и лимфатической системы</i>	Нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры выше 38°C), лейкопения, анемия, тромбоцитопения	Миелосупрессия, фебрильная нейтропения
<i>Со стороны иммунной системы</i>	-	Повышенная чувствительность

<i>Система органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	Снижение массы тела, снижение аппетита	Гипокалиемиа, гипонатриемиа, гипомагниемиа, гипо/гиперкальциемиа, гипергликемиа
<i>Психические нарушения</i>	-	Нарушения сна, тревожность
<i>Со стороны нервной системы</i>	Парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль	Нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия
<i>Со стороны органа зрения</i>	Повышенное слезоотделение	Нарушения зрения, нечеткость зрительного восприятия, сухость глаз, боль в глазах,
<i>Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	-	Звон в ушах, тугоухость
<i>Со стороны сердца</i>	-	Фибрилляция предсердий, ишемия миокарда (в т.ч. инфаркт миокарда)
<i>Со стороны сосудов</i>	Отек нижних конечностей, повышение артериального давления, тромбозы/эмболии	Гиперемия, понижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит
<i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Боль в горле, гортанно-глоточная дизестезия	Икота, боль в глотке и гортани, дисфония
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Запор, диспепсия	Кровотечения из верхних отделов ЖКТ, язвы слизистой оболочки полости рта, гастрит, вздутие живота,

<i>Система органов</i>	<i>Очень часто (все степени)</i>	<i>Часто (все степени)</i>
		гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в полости рта, дисфагия, кровотечения из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия, дискомфорт в животе
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Нарушения функции печени
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алопеция, изменение ногтей	Гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость
<i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Миалгия, артралгия, боль в конечностях	Боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	Гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Лихорадка, слабость, вялость (3-4 степени), непереносимость высоких температур	Боль, воспаление слизистой оболочки, боль в конечностях, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, кровоподтеки
<i>Прочие</i>	-	Контузия

***Прочие побочные эффекты, зарегистрированные при терапии капецитабином***

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко - поражение роговицы, включая кератит, точечный кератит, стеноз слезного канальца неуточненный.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень редко – токсическая лейкоэнцефалопатия.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - печеночная недостаточность, холестатический гепатит.

*Нарушения со стороны сердца:* редко - фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:* редко - вазоспазм.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* редко - системная красная волчанка (кожная форма), очень редко - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* редко - острая почечная недостаточность как следствие дегидратации, в том числе с летальным исходом.

### ***Описание отдельных нежелательных лекарственных 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 с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), увеличение исследуемого периода лечения (в неделях), увеличение возраста пациента (на каждые 10 лет), женский пол. Ковариаты, статистически ассоциированные с уменьшением риска развития диареи: повышение кумулятивной дозы капецитабина ( $0,1 \cdot \text{кг}$ ) и увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель лечения.

Пациентов с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, проводя им регидратацию и восстанавливая водно-электролитный баланс при дегидратации. По показаниям как можно раньше рекомендуется принимать стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид).

#### ***Кардиотоксичность***

В результате анализа профиля безопасности 7 клинических исследований при участии 949 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены с частотой возникновения менее 0,1% следующие нежелательные реакции: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная смерть и желудочковые экстрасистолии.

#### ***Энцефалопатия***

При монотерапии капецитабином отмечалось развитие энцефалопатии с частотой возникновения менее 0,1%.

### ***Нежелательные реакции в особых группах пациентов***

#### ***Пациенты пожилого возраста***

У пожилых пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, получавших капецитабин в виде монотерапии или в комбинации с доцетакселом, отмечалось повышение частоты возникновения нежелательных реакций 3-4 степени тяжести и серьезных нежелательных реакций по сравнению с пациентами в возрасте  $< 60$  лет. У большинства пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, получавших комбинированную терапию с доцетакселом, выявляли более раннее прекращение лечения в результате побочных реакций по сравнению с пациентами в возрасте  $< 60$  лет. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышается риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался. (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Пол*

У пациентов женского пола риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи выше, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, понижается.

*Пациенты с почечной недостаточностью* (см. также разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»)

У пациентов с нарушением функции почек до начала лечения, получавших монотерапию капецитабином, отмечено повышение частоты побочных реакций 3 и 4 степени, связанное с лечением, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36% — у пациентов без нарушения функции почек, 41% — с легкой почечной недостаточностью и 54% — с почечной недостаточностью средней степени). У пациентов почечной недостаточностью средней степени чаще возникала необходимость в снижении дозы (44%) по сравнению с 33 и 32% пациентов без почечной недостаточности и с легкой почечной недостаточностью соответственно, и чаще отмечена преждевременная отмена лечения.

#### **Передозировка**

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение ЖКТ и кровотечения, угнетение функции костного мозга.

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

## Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

### *Антикоагулянты кумаринового ряда:*

При одновременном применении капецитабина с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), возможно нарушение показателей свертывания и кровотечения, вследствие усиления их эффектов. Кровотечения могут возникнуть через несколько дней или месяцев от начала лечения капецитабином.

В исследованиях лекарственного взаимодействия после приема варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличивал AUC S-изомера варфарина на 57%, при этом отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) на 91 %. Поскольку R-изомер не подвергался воздействию, результаты исследования показывают, что капецитабин ингибирует изофермент CYP 2C9, но не влияет на изоферменты CYP1A2 и CYP 3A4.

У пациентов, одновременно принимающих препарат **Капаметин® ФС** и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время и МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

### *Фенитоин*

При одновременном применении капецитабина и *фенитоина* повышается концентрация фенитоина в плазме крови, вследствие подавления изофермента CYP2C9. Рекомендуется регулярный контроль концентрации фенитоина в плазме.

### *Антациды*

При совместном применении капецитабина с *антацидами* (содержащими алюминия и магния гидроксид) отмечается небольшое повышение концентрации капецитабина и 5'-ДФЦТ в плазме крови; на метаболиты 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ они не влияют.

### *Кальция фолинат*

Кальция фолинат не влияет на фармакокинетику капецитабина и его метаболитов. Токсический эффект капецитабина может усиливаться за счет влияния кальция фолината на его фармакодинамику.

### *Соривудин и его аналоги*

Описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и ФУ. Данное взаимодействие может привести к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов, из-за подавления дигидропоримидиндегидрогеназы. 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.

#### *Субстраты цитохрома P4502C9.*

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось, кроме варфарина. Необходимо соблюдать осторожность при назначении капецитабина с субстратами цитохрома P4502C9.

#### *Аллопуринол*

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

#### *Интерферон альфа*

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

#### *Лучевая терапия*

Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в сутки (интермиттирующий режим).

#### **Особые указания**

Терапию капецитабином проводят под контролем врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами.

Побочными 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 *Капаметин® ФС*.

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

*Диарея.* Лечение капецитабином может вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных 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-ой степени определяется как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время; диарея 3-ей степени - как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции; диарея 4-ой 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 капецитабина.

*Дегидратация.* Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиваться у больных 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 капецитабином следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации.

Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, 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 гиперкальцемии. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с ранее диагностированной гипо- или



гиперкальциемией.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге и нейропатии), а также у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями водно-электролитного баланса, так как в ходе лечения капецитабином возможно обострение данных заболеваний.

В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с 5-ФУ, обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной токсичностью ФУ.

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.

Капецитабин может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

Проявлением кожной токсичности капецитабина является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы - ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Степень тяжести развития проявлений токсичности варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом **Капаметин<sup>®</sup> ФС** следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-ой степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** должны быть уменьшены.

Витамин В6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении 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.

Капецитабин может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом отмечается гипербилирубинемия  $>3.0 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)  $>2.5 \times \text{ВГН}$ , лечение следует прервать. Проведение терапии можно возобновить при снижении концентрации билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз 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.

#### *Применение препарата у пациентов пожилого возраста*

Частота токсических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получающих монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции пациентом. 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, могут развиваться чаще. У пациентов  $\geq 65$  лет, получающих комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, может увеличиться частота нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

У пациентов  $\geq 60$  лет, получающих комбинированную терапию капецитабином и доцетакселом, может увеличиться частота связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковой у пациентов моложе 60 лет.

#### *Почечная недостаточность*

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

#### *Печеночная недостаточность*

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом **Капаметин<sup>®</sup>**

**ФС** должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение капецитабина неизвестно.

*Применение препарата у пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом*

Во время терапии препаратом **Капаметин<sup>®</sup> ФС** и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

*Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности*

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

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

При применении препарата **Капаметин<sup>®</sup> ФС** могут развиваться такие побочные явления как головокружение, снижение остроты зрения, слабость, тошнота и др. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от управления транспортными средствами и работе с механизмами, а так же от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг.* По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 60 таблеток во флаконы из полиэтилена или полиэтилентетрафталата, укупоренных полиэтиленовыми крышками. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 6 контурных ячейковых упаковок или один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

*Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг.* По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 120 таблеток во флаконы из полиэтилена или полиэтилентетрафталата, укупоренных полиэтиленовыми крышками. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 12 контурных ячейковых упаковок или один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.