

18-08-10

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению препарата
КСЕЛОДА® (XELODA®)**

Регистрационный номер

П N 016022/01

Торговое название препарата

Кселода®

Международное непатентованное название

Капецитабин

Химическое название

5-дезоксидезокси-5-фтор-N-[(пентилокси)карбонил]-цитидин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: капецитабин 150 мг или 500 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза (3 мПа.с), магния стеарат;

оболочка: Опадрай розовый 03A14309 (для дозировки 150 мг) или Опадрай розовый 03A14380 (для дозировки 500 мг) (гипромеллоза (6 мПа.с), тальк, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)).

Описание

Таблетки 150 мг: двояковыпуклые, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-персикового (светло-молочно-розового) цвета, с гравировкой «XELODA» на одной стороне таблетки и «150» на другой стороне таблетки.

Таблетки 500 мг: двояковыпуклые, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой персикового (молочно-розового) цвета, с гравировкой «XELODA» на одной стороне таблетки и «500» на другой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антиметаболит

Код АТХ [L01BC06]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

In vitro капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.

Образование 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму

системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в 5-ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина больным колоректальным раком (N=8) концентрация 5-ФУ в ткани опухоли в 3.2 раза больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях (диапазон от 0.9 до 8.0).

Соотношение концентраций 5-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 так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксидифлюоридинмонофосфат (ФДУМФ) и 5-фторидинтрифосфат (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.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезоксидифлюоридин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита 5-ФУ влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14-ый день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ составили соответственно: 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 и 5.46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) равнялось 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34 ч. AUC_{0-∞} составила 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3 мкг х ч/мл, соответственно.

Распределение (связывание с белками)

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

Метаболизм

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 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы.

AUC для 5-ФУ в плазме в 6-22 раза меньше, чем после внутривенного болюсного введения 5-ФУ в дозе 600 мг/м². Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в 5-ФУ и метаболиты 5-ФУ.

Далее 5-ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов: дигидро-5-фторурацила (ФУН₂), 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

Период полувыведения из организма ($t_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-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. АUC 5-ФУ увеличивалась к 14-ому дню на 30-35% и больше не возрастала (22-й день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением 5-ФУ, носили дозозависимый характер.

После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Большая часть (95%) принятой дозы капецитабина выводится с мочой. Выведение с калом минимально (2.6%). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57% принятой дозы. Около 3% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия препарата Кселода® на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C_{max} и АUC), 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, 5-ФУ и ФБАЛ.

Больные с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

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

Больные с нарушением функции почек

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

Больные пожилого возраста

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

Раса

Фармакокинетика препарата Кселода® у пациентов негроидной расы не отличается от таковой у пациентов европеоидной расы.

Показания

Рак молочной железы

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

Колоректальный рак

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

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата.
Гиперчувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе.

Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов.

Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

Исходное содержание нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.

При наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии его не следует использовать.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Способ применения и дозы

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

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы

По 1250 мг/м² 2 раза в сутки - утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м²) в течение двух недель с последующим семидневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

По 1250 мг/м² 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным

перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² один раз в три недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Колоректальный рак и рак желудка

В составе комбинированной терапии доза препарата Кселода[®] должна быть снижена до 800-1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение двух недель с последующим семидневным перерывом или до 625 мг/м² 2 раза в сутки при непрерывном режиме. Добавление иммунобиологических препаратов к комбинированной терапии не влияет на дозу препарата Кселода[®].

В адьювантной терапии рака толстой кишки рекомендованная продолжительность терапии препаратом Кселода[®] составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина.

Представленные ниже таблицы показывают примеры расчета стандартной и сниженной дозы препарата Кселода[®] для начальной дозы 1250 мг/м² или 1000 мг/м².

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы препарата Кселода[®] для начальной дозы 1250 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

	Доза – по 1250 мг/м ² два раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием два раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (75% от начальной дозы) 950 мг/м ²	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 625 мг/м ²
Площадь поверхности тела (м ²)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	за на прием (мг)	До 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 Кселода[®] для начальной дозы 1000 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

Доза – по 1000 мг/м ² два раза в сутки	
---------------------------------------------------	--

Площадь поверхности тела (м ²)	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием два раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м ²	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м ²
		150 мг	500 мг		
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27 – 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 – 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 – 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 – 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 – 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 – 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 – 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления препарата Кселода® 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 Кселода® не носит серьезного или угрожающего жизни больного характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

При токсичности 1-ой степени дозу не меняют. При токсичности 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом Кселода® следует прервать.

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

При развитии признаков токсичности 4-ой степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1-ой степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от начальной.

Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием препарата Кселода® при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата Кселода®, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом Кселода® следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3-ей или 4-ой степени.

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

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Кселода®.

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

*В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института Канады (NCIC CTG, версия 1) или общими терминологическими критериями нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии подробно описаны в разделе «Особые указания».

Общие рекомендации при комбинированной терапии

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

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

Если другой(-ие) препарат(-ы) приходится отменить, лечение препаратом Кселода[®] можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом Кселода[®].

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

Коррекция дозы в особых случаях

Нарушение функции печени у больных с метастазами в печень

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

Нарушение функции почек

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% от 1250 мг/м² у больных с исходной умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин, по формуле Cockcroft-Gault). У больных с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кселода[®] у детей не изучалась.

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

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

При лечении в комбинации с доцетакселом у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось увеличение частоты нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Для больных в возрасте 60 лет и старше, которые будут получать комбинацию препарата Кселода[®] с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Кселода[®] до 75% (950 мг/м² два раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1.

При лечении в комбинации с иринотеканом у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снизить начальную дозу препарата Кселода[®] до 800 мг/м² два раза в сутки.

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ и менее чем в 5% случаев.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия; часто – дегидратация, снижение аппетита.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение (кроме вертиго), парестезии, дисгевзия (извращение вкуса).

Со стороны органа зрения: часто – повышенное слезоотделение, конъюнктивит.

Со стороны системы пищеварения: очень часто – диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто – запор, боли в эпигастрии, диспепсия.

Со стороны кожных покровов: очень часто – ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит; часто – сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи. У менее чем 2% пациентов в 7 завершённых клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией препаратом Кселода®.

Изменения лабораторных показателей: часто – гипербилирубинемия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, повышенная сонливость; часто – лихорадка, слабость, астения.

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

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

со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки нижних конечностей, кардиалгии, включая стенокардию, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, наджелудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолы;

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

со стороны психической сферы: депрессия;

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

со стороны системы органов кроветворения: анемия, миелосупрессия/панцитопения;

со стороны кожных покровов: зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменения ногтей, реакции фотосенсибилизации, синдром, напоминающий лучевой дерматит;

со стороны органа зрения: раздражение глаз;

со стороны дыхательной системы: одышка, кашель;

со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, боль в спине;

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

В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с приемом препарата Кселода® не установлена.

При терапии препаратом Кселода® в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее, чем у 5% пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2%) и ишемии/инфаркта миокарда (3%).

Изменения со стороны лабораторных показателей

Ниже представлены изменения лабораторных показателей, наблюдавшиеся у 995 пациентов при адъювантной терапии рака толстой кишки и у 949 пациентов при терапии метастатического рака молочной железы и метастатического колоректального рака, вне зависимости от их связи с приемом капецитабина: нейтропения, гранулоцитопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения, анемия, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипергликемия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия.

Постмаркетинговое наблюдение

Во время постмаркетингового применения препарата Кселода® обнаружены следующие нежелательные реакции:

очень редко - стеноз слезного канальца неуточненный;

очень редко - в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита.

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антикоагулянты кумаринового ряда

У больных, принимавших препарат Кселода® 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 препарат Кселода® увеличил AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) - на 91%. У пациентов, одновременно принимающих препарат Кселода® и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Субстраты цитохрома P4502C9

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Кселода® вместе с этими препаратами.

Фенитоин

При одновременном приеме препарата Кселода® и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия препарата Кселода® и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента CYP2C9 под

влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат Кселода[®], необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды

При оценке фармакокинетических параметров препарата Кселода[®] 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, 5-ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали.

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 препарата Кселода[®].

Соривудин и его аналоги

В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и 5-ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД. Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать препарат Кселода[®] одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина. Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения препаратом Кселода[®].

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.

Особые указания

Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за проявлениями токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом Кселода[®].

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

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

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

При развитии дегидратации 2 степени или выше, лечение препаратом Кселода[®] 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 больных, страдающих ИБС.

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 5-ФУ.

Проявлением кожной токсичности препарата Кселода[®] является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы – ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию препаратом Кселода[®], составляет 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней), а степень тяжести варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности 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 Кселода[®] следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-ой степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата Кселода[®] должны быть уменьшены.

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

Препарат Кселода[®] может вызвать гипербилирубинемия. Если в связи с лечением препаратом Кселода[®] отмечается гипербилирубинемия >3.0 xВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5xВГН, лечение следует прервать.

Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности печеночных аминотрансфераз ниже указанных пределов.

У больных, одновременно принимающих препарат Кселода[®] и пероральные антикоагулянты - производные кумарина, следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта.

Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста

Частота токсических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию препаратом Кселода[®], не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта 3-ей и 4-ой степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами более младшего возраста.

При анализе данных безопасности у пациентов ≥ 60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом Кселода® и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет.

Почечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Кселода® 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 была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом Кселода® должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата Кселода® неизвестно. Во время терапии препаратом Кселода® 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.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 500 мг

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 6 (таблетки 150 мг) или 12 (таблетки 500 мг) блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Хоффманн-Ля Рош Инк., 340 Кингслэнд Стрит, Натли, Нью Джерси 07110, США

Hoffmann-La Roche Inc., 340 Kingsland Street, Nutley, N.J. 07110, USA

Продуктос Рош С.А. де Ц.В., Виа Исидро Фабела Нте. 1536-В, СР50030 Кол. Парк
Индустриал Толука, Едо де Мексико, Мексика

Productos Roche S.A. de C.V., Via Isidro Fabela Nte. 1536-B, CP50030 Col. Parque Industrial
Toluca, Edo de Mexico, Mexico

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2
тел. (495) 229 29 99,
факс (495) 229 79 99

В случае упаковки на ЗАО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:
157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново
тел./факс (4942) 650-806