МИНЗДРАВ РОССИИ
N016022/01-160821
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
КСЕЛОДА®

Регистрационный номер

П N016022/01

Торговое наименование

Кселода®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Капецитабин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг содержит:

действующее вещество: капецитабин – 150 мг;

вспомогательные вещества: лактоза (безводная) – 15.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 7.2 мг, кроскармеллоза натрия – 6.0 мг, гипромеллоза (3 мПа.с) – 4.5 мг, магния стеарат – 2.7 мг;

оболочка – 8.5 мг (гипромеллоза (6 мПа.с) – 3.269 мг, тальк – 2.658 мг, титана диоксид (Е171) – 2.530 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.021 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.021 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry® Pink 03A14309 идентичного состава.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

действующее вещество: капецитабин – 500 мг;

вспомогательные вещества: лактоза (безводная) – 52.0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.0 мг, кроскармеллоза натрия – 20.0 мг, гипромеллоза (3 мПа.с) – 15.0 мг, магния стеарат – 9.0 мг;

оболочка – 18.0 мг (гипромеллоза (6 мПа.с) – 6.923 мг, тальк – 5.539 мг, титана диоксид (Е171) – 5.269 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.135 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.135 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry® Pink 03A14380 идентичного состава.

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 во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.
Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма.
Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях.
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 так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксиуридинмонофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N^{5-10}-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления.

Во-вторых, в процессе синтеза РНК транскрипционные ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридинтрифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение (связывание с белками)

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.

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 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/м^2. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в ФУ и метаболиты ФУ.

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

Выведение

Период полувыведения из организма ($t_{1/2}$) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 и 3.23 часа, соответственно. Фармакокинетику капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м^2 в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день были одинаковы. AUC 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 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Результаты фармакокинетического исследования показывают, что при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизмененного препарата и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР – 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.

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 резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

Колоректальный рак

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

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата в анамнезе.

Гиперчувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе.

Установленный полный дефицит активности ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы).

Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.

Тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения.

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

Исходное содержание нейтрофилов <1.5 х 10^9/л и/или тромбоцитов <100 х 10^9/л.

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

Беременность.

Период грудного вскармливания (в ходе терапии препаратом Кселода® и в течение 2-х недель после последнего приема препарата).

Детский возраст <18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

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 Р4502С9 (фенитоин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение противопоказано.

Способ применения и дозы

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

Таблетки не следует дробить или разламывать (см. раздел «Побочное действие», подраздел «Пострегистрационное наблюдение»).

Если пациент не может проглотить таблетку целиком, то дробление или разламывание таблетки должен осуществить медицинский специалист (см. раздел «Особые указания», подраздел «Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности»).

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 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

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 Кселода® 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 Кселода® 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 Кселода®.

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 Кселода®.

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

В комбинации с цисплатином

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

В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом

По 1000 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Кселода® 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/м^2, в/в инфузия в течение 2 ч.

В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины

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

В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом

Рекомендованная доза препарата Кселода® составляет 800 мг/м^2 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/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый день цикла.

Бевацизумаб вводится в дозе 7.5 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 Кселода® рассчитывается исходя из площади поверхности тела пациента. 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/м² 2 раза в сутки				
	Полная доза 1250 мг/м²	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/м²	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 625 мг/м²
Площадь поверхности тела (м²)	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 Кселода® для начальной дозы 1000 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

	Доза – по 1000 мг/м² 2 раза в сутки				
	Полная доза 1000 мг/м²	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/м²	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м²
Площадь поверхности тела (м²)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27 – 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 – 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 – 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 – 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 – 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 – 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 – 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические проявления 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 пациента характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

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

Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов <1.5 х 10^9/л и/или начальный уровень тромбоцитов <100 х 10^9/л.

Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей число нейтрофилов уменьшилось ниже 1.0 х 10^9/л, а число тромбоцитов уменьшилось ниже 75 х 10^9/л (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

В приведенной ниже таблице указаны рекомендации по изменению дозы 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

Не требуется изменение начальной дозы у пациентов с метастазами в печень и нарушением функции печени легкой или средней степени. Однако этих пациентов 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/м^2 у пациентов с исходной почечной недостаточностью средней степени (КК 30-50 мл/мин, по формуле Cockroft-Gault), не требуется коррекции дозы при начальной дозе 1000 мг/м^2.

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

В случае возникновения у пациента нежелательных реакций 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 почечной недостаточности средней степени тяжести 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 <18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы *при монотерапии* препаратом Кселода® не требуется. Однако тяжелые нежелательные реакции 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 пациентов пожилого возраста.

При лечении *в комбинации с доцетакселом* у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных реакций, связанных с терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые будут получать комбинацию препарата Кселода® с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Кселода® до 75% (950 мг/м^2 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м^2 2 раза в день.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися и/или клинически значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом Кселода® 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.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Монотерапия препаратом Кселода®

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.

Класс систем органов	Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие (3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински	Редко (пост-регистрационный опыт)	Очень редко (пост-регистрационный опыт)

			значимыми)		
Инфекционные и паразитарные заболевания		герпес вирусная инфекция, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей	сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования			липома		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		нейтропения, анемия	фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного отношения (МНО)/ увеличение протромбинового времени		
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	ангионевротический отек	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	анорексия	дегидратация, снижение массы тела	сахарный диабет, гипокалиемия, нарушение аппетита, расстройство пищеварения, гипертриглицеридемия		
Нарушения психики		бессонница, депрессия	состояние спутанности сознания,		

			панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо		
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль, летаргия, головокружение, парестезии, дисгевзия	афазия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, расстройство чувствительности, периферическая нейропатия		токсическая лейкоэнцефалопатия
Нарушения со стороны органа зрения		повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз	снижение остроты зрения, диплопия	стеноз слезного канальца, поражение роговицы, кератит, точечный кератит	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			вертиго, боль в ушах		
Нарушения со стороны сердца			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	
Нарушения со стороны сосудов		тромбофлебит	тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления, петехии, понижение		

			артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея	легочная эмболия, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		гипербилирубинемия, изменение функциональных тестов печени	желтуха	печеночная недостаточность, холестатический гепатит	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	ладонно-подошвенный синдром**	сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, зуд, гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, шелушение кожи, дерматит, нарушение пигментации, изменения	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 «Особые указания»)

		ногтей			
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		боли в конечностях, боли в спине, артралгия	опухание суставов, боли в костях, боли в области лица, скелетно-мышечная скованность, мышечная слабость		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение креатинина в плазме крови		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			вагинальные кровотечения		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	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 «Особые указания»).

Применение препарата Кселода® 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.

Класс систем органов	Очень часто (все степени тяжести)	Часто (все степени тяжести)	Редко (пост-регистрационный опыт)
Инфекционные и паразитарные заболевания		опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, +инфекции, герпес полости рта	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	+нейтропения, +лейкопения, +анемия, +нейтропеническая лихорадка, тромбоцитопения	угнетение функции костного мозга, +фебрильная нейтропения	
Нарушения со стороны иммунной системы		гиперчувствительность	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	снижение аппетита	гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия	
Нарушения психики		расстройства сна, тревога	
Нарушения со стороны нервной системы	парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая	нейротоксичность, тремор, невралгия, реакция гиперчувствительности, гипестезия	

	сенсорная нейропатия, дисгевзия, головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения	повышенное слезоотделение	нарушения зрения, сухость глаз, боль в глазах, нарушение зрения, помутнение зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		звон в ушах, тугоухость	
Нарушения со стороны сердца		фибрилляция предсердий, ишемия миокарда/инфаркт миокарда	
Нарушения со стороны сосудов	отеки нижних конечностей, повышение артериального давления, +эмболия и тромбоз	гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	боль в горле, дизестезия глотки	икота, боль в глотке и гортани, дисфония	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		нарушение функции печени	
Нарушения со	алопеция,	гипергидроз,	

стороны кожи и подкожных тканей	изменения ногтей	эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	миалгия, артралгия, боль в конечностях	боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия	острая почечная недостаточность вследствие дегидратации
Общие расстройства и нарушения в месте введения	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	
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		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.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

Ладонно-подошвенный синдром (см. раздел «Особые указания»)

При применении капецитабина в дозе 1250 мг/м^2 два раза в сутки с 1-го по 14-й дни каждые три 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/м^2 два раза в сутки с 1-го по 14-й дни каждые три 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 ковариванты были статистически значимо связаны с повышенным риском развития ладонно-подошвенного синдрома: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), уменьшение кумулятивной дозы капецитабина (0.1*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 «Особые указания»)

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*кг), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии.

Кардиотоксичность (см. раздел «Особые указания»)

В результате анализа профиля безопасности семи клинических исследований при участии 949 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0.1%): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия.

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 препарата Кселода® наблюдались следующие нежелательные реакции: раздражение глаз, отек век, кожная сыпь, головная боль, парестезия, диарея, тошнота, раздражение слизистой оболочки желудка, рвота.

Особые группы пациентов

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 «Способ применения и дозы»).

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.

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

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 «Фармакологические свойства»). 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%).

Изменения со стороны лабораторных показателей

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

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

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) – на 91%. Согласно данным результатам можно предположить взаимодействие антикоагулянтов кумаринового ряда с препаратом Кселода® за счет подавления изофермента Р4502С9 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 Р4502С9

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450, 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 Р4502С9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды

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

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^2 в сутки) составила 2000 мг/м^2 в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки.

Лучевая терапия

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

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.

Особые указания

Токсичность, ограничивающая дозу

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 Кселода®.

Большинство нежелательных реакций 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. 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 Кселода®.

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

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

При развитии дегидратации 2 степени или выше, лечение препаратом 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 реакций, приведших к дегидратации.

Ладонно-подошвенный синдром: проявлением кожной токсичности препарата Кселода® 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 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 пациента и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом 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 B_6 (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. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии препаратом Кселода®.

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 Кселода® и препаратов, метаболизирующихся цитохромом P4502C9 (варфарин или фенитоин).

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами – производными кумарина – следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Печеночная недостаточность

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

Препарат Кселода® может вызвать гипербилирубинемию. Если во время лечения препаратом Кселода® отмечается гипербилирубинемия >3.0 х ВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5 х ВГН, лечение следует прервать.

Проведение терапии можно возобновить при снижении концентрации билирубина до ≤3.0 х ВГН и снижении активности «печеночных» аминотрансфераз до ≤2.5 х ВГН.

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 реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД): активность ДПД ограничивает скорость катаболизма ФУ (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Фармакокинетика»), 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 Кселода® (см. раздел «Противопоказания»).

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 Кселода®. 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 (c.1905+1G>A (также известный как DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3) могут вызывать полное отсутствие или снижение ферментативной активности ДПД. Другие редкие варианты также могут быть ассоциированы с повышенным риском развития тяжелой или жизнеугрожающей токсичности.

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

У пациентов с определенными гетерозиготными вариантами гена DPYD (включая варианты c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3) отмечается повышенный риск развития тяжелой токсичности при лечении фторпиримидинами.

Частота гетерозиготного генотипа c.1905+1G>A в гене DPYD у пациентов европеоидной расы составляет около 1%, частота c.2846A>T – 1.1%, частота вариантов c.1236G>A/HapB3 – 2.6-6.3% и частота c.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 (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3) считаются практически отсутствующими в популяциях африканского (афро-американского) или азиатского происхождения.

Фенотипическая характеристика дефицита ДПД

Для фенотипической характеристики дефицита ДПД рекомендовано определение пред-терапевтических 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 Кселода® может вызвать развитие таких тяжелых кожных реакций как синдром Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата Кселода® 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 препаратом Кселода®, не отличалась от таковой в общей популяции пациентов. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта 3-ей и 4-ой степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет.

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

Фертильность, беременность и контрацепция

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

Женщинам во время терапии препаратом Кселода® и в течение 6-ти месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

На основании результатов исследований генотоксичности пациентам мужского пола и их партнершам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Кселода® и в течение 3-х месяцев после ее окончания.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Так как препарат Кселода® 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Кселода® обладает умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как головокружение, усталость и тошнота, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

Форма выпуска

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.

С целью контроля первого вскрытия на пачку может наноситься защитная голографическая наклейка.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Для дозировок 150 мг и 500 мг

Продуктос Рош С.А. де Ц.В., Мексика

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

Экселла ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Excella GmbH & Co. KG, Nuernberger Str. 12, 90537 Feucht, Germany

Для дозировки 500 мг

Шанхай Рош Фармасьютикалз Лтд., Китай

Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd, 1100 Long Dong Avenue, Shanghai, 201203 Pudong New Area, China

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806

Н.Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС