Кселода



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Капецитабин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-персикового (светло-молочно-розового) цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XELODA" на одной стороне и "150" - на другой стороне таблетки.

	1 таб.
капецитабин	150 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 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.

Состав оболочки: опадрай розовый 03А14309 (гипромеллоза (6 мПа.с), тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172)) - 8.5 мг.

10 шт. - блистеры из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой персикового (молочно-розового) цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XELODA" на одной стороне и "500" - на другой стороне таблетки.

	1 таб.
капецитабин	500 мг

Вспомогательные вещества: лактоза - 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.

Состав оболочки: опадрай розовый 03А14380 (гипромеллоза (6 мПа.с), тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172)) - 18.0 мг.

10 шт. - блистеры из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой (12) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство, антиметаболит. 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 до 25.8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли также в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-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 тимидина трифосфата, 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 уридинатрифосфата (УТФ). Эта метаболическая "ошибка" нарушает процессинг РНК и синтез белка.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капецитабин быстро и полностью всасывается, после чего происходит его трансформация в метаболиты - 5'-дезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-ДФУР. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако влияет незначительно на величину AUC 5'-ДФУР и следующего метаболита 5-ФУ.

При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м^2 на 14-й день 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. T_{max} равнялось 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34 ч. $AUC_{0-\infty}$ составила 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3 мкг × ч/мл соответственно.

Распределение

Исследование in vitro в плазме крови человека показало, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и 5-ФУ связывание 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 (дТдФазы).

AUC 5-ФУ в плазме в 6-22 раза меньше, чем после в/в болюсного введения 5-ФУ в дозе 600 мг/м^2. 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 ($ФУН_2$), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

$T_{1/2}$ капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ составляет 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 и 3.23 ч, соответственно.

Фармакокинетику капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м^2/сут. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'- ДФУР на 1-й и 14-й день были одинаковы. AUC 5-ФУ увеличивалась к 14 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 (95.5%) принятой дозы капецитабина выводится с мочой. Выведение с калом минимально (2.6%). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57% принятой дозы. Около 3% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия препарата Кселода 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 случаях

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печень до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АЛТ и АСТ 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 фармакокинетики и биоактивации капецитабина не происходит. Данные по фармакокинетике 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 неизмененного препарата и 5-ФУ не зависит от КК. КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР (увеличение AUC на 35% - при снижении КК на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении КК на 50%). ФБАЛ - метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5'-ДФУР - непосредственный предшественник 5-ФУ.

Больные пожилого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и 5-ФУ. AUC ФБАЛ увеличивалась с возрастом (увеличение возраста больных на 20% сопровождалось увеличением AUC 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 к применению:

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

— адъювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения;

— терапия метастатического колоректального рака.

Рак желудка

— терапия первой линии распространенного рака желудка.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов;

— одновременный прием соривудина и его структурных аналогов типа бривудина;

— почечная недостаточность тяжелой степени (КК ниже 30 мл/мин);

— исходное содержание нейтрофилов $<1.5 \times 10^9$/л и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л;

— при наличии противопоказаний к одному из препаратов комбинированной терапии не следует назначать препарат Кселода;

— беременность;

— период кормления грудью;

— детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены);

— повышенная чувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата;

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

С *осторожностью* следует назначать препарат при ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести, печеночной недостаточности, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, пациентам в возрасте старше 60 лет.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, запивая водой, не позднее, чем через 30 мин после еды.

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы

Препарат Кселода назначают по 1250 мг/м^2 2 раза/сут, утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м^2) в течение двух недель с последующим семидневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

Препарат Кселода назначают по 1250 мг/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии в течение 1 ч.

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/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным перерывом или до 625 мг/м^2 2 раза/сут при непрерывном режиме. Добавление иммунобиологических препаратов к комбинированной терапии не влияет на 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

Назначают по 1000 мг/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным 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-й день.

В комбинации с оксалиплатином и/или бевацизумабом

Назначают по 1000 мг/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с оксалиплатином и/или бевацизумабом. Первая доза препарата Кселода назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя - утром на 15-й 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

Назначают по 625 мг/м^2 2 раза/сут 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

Назначают по 1000 мг/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации с иринотеканом (250 мг/м^2 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия назначается в первый день цикла).

В комбинации с иринотеканом и бевацизумабом

Назначают по 800 мг/м^2 2 раза/сут в течение двух недель с последующим семидневным перерывом в комбинации 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.

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

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы препарата Кселода для начальной дозы 1250 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

	Доза – по 1250 мг/м^2 2 раза/сут				
	Полная доза 1250 мг/м^2	**Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза/сут – утром и вечером)**		**Сниженная доза 950 мг/м^2 (75% от начальной дозы)**	**Сниженная доза 625 мг/м^2 (50% от начальной дозы)**
Площадь поверхности тела (м^2)	**Доза на прием (мг)**	**150 мг**	**500 мг**	**Доза на прием (мг)**	**Доза на прием (мг)**
≤1.26	1500	-	3	1150	800
1.27-1.38	1650	1	3	1300	800
1.39-1.52	1800	2	3	1450	950
1.53-1.66	2000	-	4	1500	1000
1.67-1.78	2150	1	4	1650	1000
1.79-1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93-2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07-2.18	2650	1	5	2000	1300
≥2.19	2800	2	5	2150	1450

Таблица 2. Стандартная и сниженная дозы препарата Кселода для начальной дозы 1000 мг/м^2, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

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

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические явления 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 степени дозу не меняют. При токсичности 2 и 3 степени терапию препаратом Кселода следует прервать.

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

При развитии признаков токсичности 4 степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1 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 восполняют.

Гематологическая токсичность

Терапию препаратом Кселода следует прервать при обнаружении признаков гематологической токсичности 3 или 4 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 по 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 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	100%
2 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
3 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
4 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
1 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
2 появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
3 появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
1 появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
2 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

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

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% от 1250 мг/м^2 у **больных с исходной умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин, по формуле Кокрофта).**

У **больных с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 51-80 мл/мин)** коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2, 3 или 4 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 КК 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.

Безопасность и эффективность препарата Кселода у **детей** не установлены.

Пациенты пожилого и старческого возраста. Коррекция начальной дозы *при монотерапии* препаратом Кселода не требуется. Однако тяжелые нежелательные явления 3 и 4 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 (≥65 лет)** нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести, а также нежелательные реакции, потребовавшие отмены терапии, отмечались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов пожилого возраста.

При лечении *в комбинации с доцетакселом* у **пациентов в возрасте 60 лет и старше** отмечалось увеличение частоты нежелательных явлений 3 и 4 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/м^2 2 раза/сут). 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/м^2 2 раза/сут.

Побочное действие:

Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100).

Монотерапия препаратом Кселода

Со стороны обмена веществ и питания: 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 ЖКТ: очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в т.ч. язвенный), боли в животе; часто - запор, боли в эпигастрии, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит; часто - сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи. Менее чем у 2% пациентов в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией препаратом Кселода.

Лабораторные показатели: часто - гипербилирубинемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - утомляемость, 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 менее чем у 5% пациентов, участвовавших в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949):

Со стороны ЖКТ: 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 психики: депрессия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: 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 крови и лимфатической системы: анемия, миелосупрессия, панцитопения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: 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 костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, миалгия, боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях, повышенная сонливость.

Применение препарата Кселода в комбинированной терапии

Профиль безопасности не отличался при назначении по различным показаниям и при различных комбинациях, однако нежелательные реакции, перечисленные при монотерапии, могут наблюдаться с большей частотой при применении препарата Кселода в комбинированной терапии.

Некоторые нежелательные реакции часто наблюдаются при химиотерапии (например, периферическая сенсорная нейропатия при терапии доцетакселом или оксалиплатином, повышение АД при терапии бевацизумабом), однако при терапии препаратом Кселода нельзя исключить их ухудшения.

Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - кандидоз ротовой полости.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения, фебрильная нейтропения.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто - снижение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, периферическая сенсорная невропатия, дизестезия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - тромбоз/эмболия, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - дизестезия глотки, боль в горле; часто - носовое кровотечение, дисфония, ринорея.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто - боль в челюсти.

Общие расстройства и реакции в месте введения: очень часто - температурная непереносимость; часто - лихорадка, боль.

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 причинно-следственной связи с приемом капецитабина: снижение числа нейтрофилов, снижение числа гранулоцитов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, 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 ЖКТ 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Во время терапии препаратом Кселода и как минимум в течение 3 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.

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 P450

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. 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 фармакокинетическис 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 и меры предосторожности:

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 и 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 развиться 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.

Токсичность

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 анамнезе.

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-й степени до 3-й степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-й степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-й степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-й степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-й или 3-й степени терапию препаратом Кселода следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-й 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.

Гипербилирубинемия

Препарат Кселода может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом Кселода отмечается гипербилирубинемия > 3 × ВГН или повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5 × ВГН, лечение следует прервать.

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

Одновременный прием с кумариновыми антикоагулянтами

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 ЖКТ 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 ЖКТ 3-й и 4-й степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-й и 4-й степени тяжести и нежелательных 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 явлений 3-й и 4-й 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-й и 4-й 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.

Дополнительная информация

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

У больных с исходной **почечной недостаточностью** средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) рекомендуется уменьшить начальную дозу до 75% от стандартной. У больных с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 51-80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется. Если при последующей коррекции дозы в соответствии с вышеприведенной таблицей отмечаются нежелательные явления 2, 3 или 4 степени токсичности, необходимы временная отмена препарата и тщательный мониторинг состояния пациента. Рекомендации по коррекции дозы при умеренной почечной недостаточности относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии капецитабином.

Противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).

При нарушениях функции печени

У больных с метастазами в печень и легким или умеренным **нарушением функции печени** изменять начальную дозу не требуется. Однако, этих больных следует тщательно наблюдать. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью препарат не изучался.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам в возрасте старше 60 лет.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены.

Условия хранения:

Препарат хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kseloda