

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КСЕЛОДА
(XELODA®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: капецитабін, 5'-деокси-5-флуоро-N-[(пентилокси)карбоніл]-цитидин;
основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 150 мг довгастої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою, рожевого кольору, ядро таблетки білого кольору, на одному боці гравіювання «XELODA», на іншому – «150»;

таблетки по 500 мг довгастої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою, рожевого кольору, ядро таблетки білого кольору, на одному боці гравіювання «XELODA», на іншому – «500»;

склад: 1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

допоможні речовини: лактоза (безводна), натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат;

оболонка: для 150 мг – Орадру рожевий 03A14309 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний); для 500 мг – Орадру рожевий 03A14380 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Код АТС L01B C06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Капецитабін – похідне фторпіримідину карбамату, пероральний цитостатик, який активується в тканині пухлини і чинить на неї селективну цитотоксичну дію. Сам капецитабін не має цитотоксичної дії, однак перетворюється у цитотоксичну сполуку - фторурацил (5-ФУ). Утворення 5-ФУ відбувається в тканині пухлини під дією пухлинного ангіогенного фактора тимідинфосфорилази (дТдФази), що таким чином зводить до мінімуму системний вплив 5-ФУ на здорові тканини організму.

Послідовна ферментна біотрансформація капецитабіну у 5-ФУ утворює у клітинах пухлини його вищі концентрації, ніж в навколишніх здорових тканинах. Після перорального прийому капецитабіну хворим на рак товстої кишки концентрація 5-ФУ в тканині пухлини вища, ніж у здорових тканинах у 3,2 разу. Відношення концентрацій 5-ФУ в тканині пухлини і плазмі – 21,4, відношення його концентрації в здорових тканинах і в плазмі – 8,9. Активність тимідинфосфорилази в первинній колоректальній пухлині в 4 рази вища, ніж в навколишніх здорових тканинах.

У пухлинних клітинах у хворих на рак молочної залози, шлунка, товстої кишки, шийки матки і яєчників міститься більше тимідинфосфорилази, що здатна перетворювати 5'-ДФУР (5'-дезоксидеокси-5-фторуридин) в 5-ФУ, ніж у відповідних здорових тканинах.

Як здорові, так і пухлинні клітини метаболізують 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксидуридину монофосфат (ФДУМФ) і 5-фторуридину трифосфат (ФУТФ). Ці метаболіти ушкоджують клітини шляхом двох різних механізмів. По-перше, ФДУМФ і фолатний кофактор N⁵m¹⁰-метилентетрагідрофолат зв'язуються з тимідилат синтазою (ТС) з утворенням ковалентно зв'язаного третинного комплексу. Цей зв'язок пригнічує утворення тимідилату з урацилу. Тимідилат є необхідним попередником тимідину трифосфату, який, у свою чергу, дуже важливий для синтезу ДНК, так що недостатність цієї речовини може призвести до пригнічення клітинного поділу. По-друге, в процесі синтезу РНК транскрипційні ферменти ядра можуть помилково включити в неї ФУТФ замість уридину трифосфату (УТФ). Ця метаболічна помилка порушує процесинг РНК і синтез білка.

Ефективність лікування препаратом хворих на рак товстої кишки.

Кселода ефективна в режимі ад'ювантної терапії хворих на рак товстої кишки III стадії (С по Dukes).

Статистично значуща перевага отримана для Кселоди щодо виживання без рецидиву захворювання при спостереженні без лікування 3,8 року.

Кселода ефективна в якості препарату першої лінії при метастазуючому колоректальному раку. Сумарна частота об'єктивної ремісії становить 25,7% при призначенні Кселоди і 16,7% при лікуванні за схемою Мейо (лейковорин в дозі 20 мг/м² внутрішньовенно з наступним внутрішньовенним введенням 5-ФУ в дозі 425 мг/м² в 1 – 5 дні через кожні 28 днів). Медіана часу до прогресування захворювання і медіана виживання порівнюються для двох режимів.

Комбіноване застосування Кселоди і бевацизумабу призвело до збільшення виживання без прогресування порівняно зі схемою без бевацизумабу.

Ефективність лікування препаратом хворих на рак молочної залози. Кселода в комбінації з доцетакселом має кращий ефект, ніж при монотерапії доцетакселом, і покращує виживання, підвищує частоту загальної об'єктивної ремісії (41,6% у порівнянні з 29,7%), час до прогресування захворювання або летального кінця у хворих з місцево поширеним або метастазуючим раком молочної залози при неефективності цитотоксичної хіміотерапії, включаючи антрацикліни.

Монотерапія Кселодою ефективна у хворих з місцево поширеним або метастазуючим раком молочної залози при неефективності хіміотерапії, що включає таксани або антрацикліни, або при наявності протипоказань до продовження терапії антрациклінами. Частота загальної об'єктивної ремісії дорівнює 20 – 25%.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація в метаболіти 5'-дезоксидифурцидин (5'-ДФЦТ) і 5'-ДФУР. Прийом їжі зменшує швидкість всмоктування капецитабіну, проте не має значного впливу на величину площі під кривою "концентрація-час" (AUC) 5'-ДФУР і наступного метаболіту 5-ФУ. При призначенні препарату після прийому їжі у дозі 1250 мг/м² на 14-й день максимальні концентрації C_{макс} капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили відповідно 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації T_{макс} дорівнює 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 і 3,34 год., а AUC – 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3 мкг · год./мл, відповідно.

Зв'язок з білками

Для капецитабіну, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-ФУ зв'язок з білками (головним чином з альбуміном) становить відповідно 54%, 10%, 62% і 10%.

Метаболізм

Метаболізується в печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться в основному в печінці та пухлинних тканинах. Подальша трансформація до активного цитотоксичного метаболіту 5-ФУ проходить переважно в тканині пухлини під дією пухлинного ангіогенного фактора - тимідинфосфорилази (дТдФази). Концентрації 5-ФУ і його активних фосфорильованих анаболітів в пухлині значно перевищують рівні в здорових тканинах, за рахунок чого забезпечується відносна селективність цитотоксичного ефекту. Площа під кривою "концентрація-час"(AUC) для 5-ФУ в 6 – 22 рази менша, ніж після внутрішньовенного струминного введення 5-ФУ у дозі 600 мг/м². Метаболіти капецитабіну стають цитотоксичними тільки після перетворення в 5-ФУ і анаболіти 5-ФУ. Потім 5-ФУ катаболізується з утворенням неактивних метаболітів – дигідро-5-фторурацилу (ФУН₂), 5-фторуреїдопропіонової кислоти (ФУПК) і α-фтор-(3-аланіну (ФБАЛ); цей процес проходить під впливом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), активність якої обмежує швидкість реакції.

Виведення: період напіввиведення T_{1/2} капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становить відповідно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 год. Фармакокінетичні параметри капецитабіну, 5'-ДФЦТ і 5'-ДФУР на 1-й і 14-й день однакові. AUC 5-ФУ збільшується до 14-го дня на 30 – 35%, і більше не підвищується (22 день). У діапазоні терапевтичних доз фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів, за винятком 5-ФУ мають дозозалежний характер. Екскреція з сечею – 95,5%, з калом – 2,6%. Основним метаболітом в сечі є ФБАЛ, який становить 57% від прийнятої дози. Приблизно 3% прийнятої дози виводиться з сечею у незмінному стані.

Фармакокінетика в особливих клінічних групах.

Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану

пацієнта, концентрація загального білірубину, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ у хворих на рак товстої кишки не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5Г-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

Хворі з метастатичним ураженням печінки. У хворих з легким і помірним ступенем порушення функції печінки, обумовленим метастазами, клінічно значущих змін фармакокінетики капецитабіну не спостерігається. Дані з фармакокінетики у хворих з важким порушенням функції печінки відсутні.

Хворі з порушенням функції нирок. При різному ступені (від легкого до важкого) ниркової недостатності фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежать від кліренсу креатиніну (КК). КК впливає на величину AUC 5'-ДФУР (збільшення AUC на 35% – при зниженні КК на 50%) і ФБАЛ (збільшення AUC на 114% при зниженні КК на 50%). ФБАЛ –

метаболіт, що не має антипроліферативної активності; 5'-ДФУР – безпосередній попередник 5-ФУ.

Літній вік. Вік не впливає на фармакокінетику 5Г-ДФУР і 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшується у хворих у віці 65 років і старше (збільшення віку на 20% супроводжувалось збільшенням AUC ФБАЛ на 15%), що, імовірно, обумовлено зміною функції нирок.

Показання для застосування.

Місцевий розповсюджений чи метастазуючий рак молочної залози в поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включає препарати антрациклінового ряду.

Місцевий розповсюджений чи метастазуючий рак молочної залози після неефективної хіміотерапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

Рак ободової кишки в ад'ювантній терапії.

Препарат першого ряду для лікування колоректального раку з метастазами.

Препарат першого ряду для лікування розповсюдженого раку шлунка.

Спосіб застосування та дози.

Моноterapia: рекомендована добова доза Кселоди становить 2 500 мг/м² поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: її приймають щодня протягом двох тижнів, після чого роблять тижневу перерву. Сумарну добову дозу Кселоди розподіляють на два прийоми (ранком і ввечері). Препарат приймають перорально, не пізніше, ніж через 30 хвилин після їжі, запиваючи таблетки водою.

Комбінована терапия з доцетакселом: по 1250 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою у поєднанні з доцетакселом (75 мг/м² 1 раз у 3 тижні). Премедикація проводиться перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу.

Комбінована терапия з цисплатином: по 1000 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою у поєднанні з цисплатином у дозі 80 мг/м² в 1-й день у вигляді 2 годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні (1 раз у 3 тижні). Перша доза Кселоди приймається ввечері 1-го дня, остання доза – вранці 15-го дня. Премедикація проводиться перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину.

Якщо захворювання прогресує або виникають ознаки токсичності тяжкого перебігу, препарат відмінюють. Дозу Кселоди розраховують на площу поверхні тіла таким чином:

комбінована терапия з оксаліплатином і/чи бевацизумабом:

по 1000 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою у поєднанні з оксаліплатином і/чи бевацизумабом у дозі 7,5 мг/кг у 1-й день у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30-90 хвилин кожні 3 тижні (1 раз у 3 тижні) з наступним введенням оксаліплатину в дозі 130 мг/м² у вигляді 2-годинної внутрішньовенної інфузії. Перша доза Кселоди приймається ввечері 1-го дня, остання доза – вранці 15-го дня. Премедикація проводиться перед введенням оксаліплатину відповідно до інструкції для застосування оксаліплатину.

Табл. 1

Добова доза 2 500 мг/м²Кількість таблеток на кожен прийом
(ранком і ввечері)

Площа поверхні, м ²	Сумарна добова доза, мг*	150 мг	500 мг
<1,26	3 000	-	3
1,27-1,38	3 300	1	3
1,39-1,52	3 600	2	3
1,53-1,66	4 000	-	4
1,67-1,78	4 300	1	4
1,79-1,92	4 600	2	4
1,93-2,06	5 000	-	5
2,07-2,18	5 300	1	5
>2,19	5 600	2	5

* Сумарну добову дозу розподіляють на 2 рівні прийоми (ранком і ввечері).

Корекція дози в процесі лікування

Явища токсичності при лікуванні Кселодою можна усунути симптоматичною терапією чи зміною дози Кселоди (перервавши лікування чи зменшивши дозу препарату). При токсичності I ступеня корегувати дозу непотрібно. При токсичності II або III ступеня прийом Кселоди слід припинити до зникнення токсичності або зменшення симптоматики до I ступеня. Прийом Кселоди можна відновити у повній дозі чи з корекцією, відповідно до нижченаведених рекомендацій. При розвитку ознак токсичності IV ступеня лікування слід припинити до зменшення симптоматики (до I ступеня), після чого застосування препарату відновлюють у дозі, що становить 50% від початкової. Пацієнтів, які отримують лікування Кселодою, необхідно попередити, що лікування потрібно припинити у разі розвитку помірних або тяжких токсичних реакцій. Якщо через токсичні явища було пропущено кілька прийомів капецитабіну, то пропущені дози непотрібно вживати додатково, а просто продовжувати заплановані цикли терапії. Якщо дозу довелося знизити, надалі вона не збільшується.

Нижче наводяться рекомендації для зміни дози у випадку токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності, що часто зустрічаються в клініці. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1, грудень 1994р.).

Табл.2

При монотерапії Кселодою:

Ступінь токсичності за даними НОІК *	Перебіг курсу терапії	Коректування дози для наступного циклу (% стартової дози)
<i>Ступінь I</i>	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
<i>Ступінь II</i>		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	100%
- з другою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	75%
- з третьою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	50%
- з четвертою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
<i>Ступінь III</i>		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	75%
- з другою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	50%

- з третьою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
<i>Ступінь IV</i>		
- з першою появою ознак токсичності	відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 – 1.	50%

*Критерії ознак токсичності за визначенням Національного онкологічного інституту Канади (за винятком долонно-підшовного синдрому), див. розділ "Застереження".

Табл.3

При терапії Кселодою у поєднанні з доцетакселом:

	Рекомендована корекція доз	
	Доза Кселоди змінюється в лікувальному циклі	Корегування дози при відновленні лікування
Ступінь токсичності	<i>Ступінь I</i>	
	100% початкової дози (без перерви)	К*: 100% початкової дози Д*: 100% (75 мг/м ²)
Ступінь токсичності	<i>Ступінь II</i>	
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	К*: 100% початкової дози Д*: 100% (75 мг/м ²)
- з другою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 – 1	К*: 75% початкової дози Д*: зменшити до 55 мг/м ²
- з третьою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	К*: 50% початкової дози Д*: відмінити препарат
- з четвертою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
<i>Ступінь III</i>		
При гематологічній токсичності 3 ступеня див. розділ «Гематологічна токсичність»		
- з першою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	К*: 75% початкової дози Д*: зменшити до 55 мг/м ²

- з другою появою ознак токсичності	припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 - 1	К*: 50% початкової дози Д*: відмінити препарат
- з третьою появою ознак токсичності	відмінити препарат	
<i>Ступінь IV</i>		
При гематологічній токсичності 4 ступеня див. розділ «Гематологічна токсичність»		
- з першою появою ознак токсичності	відмінити препарат або, якщо в інтересах хворого лікування необхідно продовжити, припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0 – 1.	К*: 50% початкової дози Д*: відмінити препарат

Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1, грудень 1994р.).

*К: - Кселода; Д: - доцетаксел.

Корекція доз при комбінації з доцетакселом:

корекцію дози Кселоли і/або доцетакселу слід проводити за загальними принципами, що описані вище, якщо не йде мова про особливі випадки корекції доз. При появі таких побічних ефектів, як алопеція, зміна смакових відчуттів, зміна нігтів, лікування може бути продовжено в таких же дозах.

На початку кожного циклу терапії, якщо очікується відстрочка з введенням або доцетакселу, або капецитабіну, потрібно відкласти введення доти, доки не з'явиться можливість відновити терапію обома препаратами. Якщо доцетаксел потрібно відмінити, лікування капецитабіном можна продовжити відповідно до вимог щодо відновлення терапії капецитабіном (Табл.3).

Гематологічна токсичність: лікування Кселодою може бути продовжено при появі нейтропенії, включаючи 3 ступінь тяжкості. Проте за пацієнтом слід уважно спостерігати і лікування слід зупинити при приєднанні іншого небажаного явища 2 ступеня тяжкості (наприклад: діарея, стоматит, гарячка). Терапію слід зупинити при виникненні нейтропенії 4 ступеня важкості до зменшення токсичності до 0 – 1 ступеня тяжкості. Лікування можна відновити тільки після того, як число нейтрофілів буде вище $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (0 – 1 ступінь тяжкості). Дозу доцетакселу слід зменшити з 75 до 55 мг/м² у хворих з нейтропенією $<5 \times 10^9/\text{л}$ (4 ступінь тяжкості) тривалістю більше 1 тижня або з фебрильною нейтропенією ($> 38^\circ\text{C}$). Якщо нейтропенія 4 ступеня або фебрильна нейтропенія розвиваються при лікуванні доцетакселом у дозі 55 мг/м², то його слід відмінити. Хворим з вихідним рівнем нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ або з тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ не можна призначати комбіновану терапію капецитабіном і доцетакселом.

Реакції гіперчутливості: при розвитку важких реакцій гіперчутливості (гіпотензія зі зниженням АТ на > 20 мм рт.ст., бронхоспазм чи генералізований висип, еритема) потрібно зупинити лікування і провести відповідну терапію. Не можна відновлювати лікування препаратами, які викликали реакцію гіперчутливості.

Периферична нейропатія: з першою появою ознак токсичності 2 ступеня потрібно зменшити дозу доцетакселу до 55 мг/м². При 3 ступені токсичності прийом доцетакселу припиняють. В обох випадках потрібно дотримуватись наведеної вище схеми корекції дози капецитабіну.

Затримка рідини: потрібно уважно контролювати такі важкі (3 або 4 ступені тяжкості) явища токсичності, що, можливо, пов'язані із застосуванням доцетакселу, як плевральний або перикардіальний випіт або асцит. При їх появі доцетаксел слід відмінити. Лікування капецитабіном можна продовжити без зміни дози.

Гепатотоксичність: доцетаксел не можна призначати пацієнтам з підвищеним рівнем білірубину в сироватці крові. При підвищенні АСТ, АЛТ чи/або лужної фосфатази доза доцетакселу повинна бути змінена.

Табл.4 Корекція дози доцетакселу.

Рівень АЛТ чи/або АСТ	Рівень лужної фосфатази	Корекція дози доцетакселу
<1,5 x UNL	$i \leq 5 \times \text{UNL}$	Корекція не потрібна
> 1,5 x UNL – $\leq 2,5 \times \text{UNL}$	$i \leq 2,5 \times \text{UNL}$	Корекція не потрібна
> 2,5 x UNL – $\leq 5 \times \text{UNL}$	$i \leq 2,5 \times \text{UNL}$	Зменшити до 25% (не більше 55 мг/м ²)
> 1,5 x UNL – $\leq 5 \times \text{UNL}$	$i > 2,5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$	Зменшити до 25% (не більше 55 мг/м ²)
x UNL (до наявності відсутності печінки будь-яких порушень функцій)	метастазів в кісткову тканину за порушень функцій	Призупинити прийом максимум на 2 тижні. При відсутності припинити прийом доцетакселу.

Після того, як у процесі конкретного циклу дозу доцетакселу зменшили, в наступних циклах знижувати його дози не рекомендується, якщо тільки не спостерігається подальше погіршення показників. Якщо після зниження дози доцетакселу показники функціональних печінкових проб відновлюються, дозу доцетакселу можна знову підвищити до попередньої.

Дегідратація: дегідратацію слід попередити чи ліквідувати на самому початку її розвитку. Дегідратація може швидко розвинути у пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням чи діареєю. При розвитку дегідратації II ступеня і вище лікування капецитабіном слід негайно припинити і провести регідратацію. Лікування не можна відновлювати до завершення регідратації і ліквідації або корекції факторів, що її викликали. Дозу препарату слід модифікувати відповідно до рекомендацій для небажаних явищ, що призвели до дегідратації, згідно з вищенаведеними вказівками.

Зниження дози Кселоди на 75% та 25%.

У таблиці наведені дані дозування Кселоди з розрахунку на площу тіла пацієнтам, яким проводиться монотерапія Кселодою чи в комбінації з доцетакселом.

Табл. 5 Розрахунок дози, зменшеної до 75% від стандартної.

Разова доза 950 мг/м ² двічі на добу		Кількість таблеток вранці		Кількість таблеток ввечері	
Площа тіла/ м ²	Разова доза, мг	150 мг	500 мг	150 мг	500 мг
<1,26	1 150	1	2	1	2
1,27-1,38	1 300	2	2	2	2
1,39-1,52	1 450	3	2	3	2
1,53-1,66	1 500	-	3	-	3
1,67-1,78	1 650	1	3	1	3
1,79-1,92	1 800	2	3	2	3
1,93-2,06	1 950	3	3	3	3
2,07-2,18	2 000	-	4	-	4
>2,19	2 150	1	4	1	4

Таб. 6 Розрахунок дози, зменшеної до 50% від стандартної.

Разова доза 625 мг/м ² двічі на добу		Кількість таблеток вранці		Кількість таблеток ввечері	
Площа тіла/ м ²	Разова доза, мг	150 мг	500 мг	150 мг	500 мг
<1,38	800	2	1	2	1
1,39-1,52	950	3	1	3	1
1,53-1,66	1000	-	2	-	2
1,67-1,78	1000	-	2	-	2
1,79-1,92	1150	1	2	1	2
1,93-2,06	1300	2	2	2	2
2,07-2,18	1300	2	2	2	2
>2,19	1450	3	2	3	2

*Корекція дози в особливих випадках**Хворі з порушенням функції печінки, зумовленим метастазами*

Для хворих з метастазами в печінці та легким або помірним порушенням функції печінки змінювати початкову дозу не потрібно. Однак таких пацієнтів треба ретельно спостерігати. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки препарат не вивчався.

Хворі з порушенням функції нирок

Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30 – 50 мл/хв.) рекомендовано зменшити початкову дозу до 75% від стандартної. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня важкості (кліренс креатиніну 51 – 80 мл/хв.) корекція дози не потрібна. Якщо при корекції дози відповідно до вищенаведеної таблиці спостерігаються 2, 3 чи 4 ступені токсичності, потрібно тимчасово припинити приймати препарат та проводити детальний моніторинг. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій з доцетакселом наведені в таблиці 5.

Хворі похилого віку: коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібно. Проте у хворих старше 80 років явища 3 та 4 ступенів токсичності розвивались частіше, ніж у молодих. Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих похилого віку. При лікуванні Кселодою в комбінації з доцетакселом у хворих старше 60 років відзначалось збільшення частоти небажаних ефектів 3 та 4 ступенів токсичності. Пацієнтам цієї вікової категорії при комбінованому лікуванні Кселодою та доцетакселом рекомендується зменшити початкову дозу Кселоди до 75% (950 мг/м² двічі на добу). Розрахунки наведені в таблиці 5.

Корекція доз при комбінації з цисплатином:

При появі таких побічних ефектів, як алопеція, зміна смакових відчуттів, зміна нігтів, лікування може бути продовжено в таких же дозах.

Модифікація дози при виникненні гематологічної токсичності: новий 3 тижневий цикл терапії можливий, якщо абсолютне число нейтрофілів вище 1000 x 10⁶/л, кількість тромбоцитів вище 100,000 x 10⁶/л на момент початку циклу. Лікування необхідно відкласти до відновлення гематологічних параметрів. Детальні рекомендації щодо модифікації дози при виникненні гематологічної токсичності наведені в таблиці 7.

Таб.7 Корекція дози Кселоди і цисплатину при виникненні гематологічної токсичності

Абсолютне число нейтрофілів (x 10 ⁶ /л)		Кількість тромбоцитів (x 10 ⁶ /л)	Корекція дози Кселоди і цисплатину
≥ 1500	i	≥ 100,000	К*: 100% від початкової дози, лікування без затримки Ц*: 100% від початкової дози, лікування без затримки
≥ 1000 до < 1500	i	≥ 100,000	К*: 75% від початкової дози, лікування без затримки Ц*: 75% від початкової дози, лікування без затримки
< 1000	i/чи	< 100,000	К*: Припинити лікування до збільшення абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1000 і тромбоцитів ≥ 100,000. При досягненні абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1000 до < 1500 лікування розпочати в дозі 75% від початкової дози. При досягненні абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1500 лікування розпочати в дозі 100% від початкової дози. Ц*: Припинити лікування до збільшення абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1000 і тромбоцитів ≥ 100,000. При досягненні абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1000 до < 1500 лікування розпочати в дозі 75% від початкової дози. При досягненні абсолютного числа нейтрофілів ≥ 1500 лікування розпочати в дозі 100% від початкової дози.

* К – Кселода, Ц – цисплатин

Якщо при незапланованому дослідженні протягом лікувального циклу виявлені дозозалежні токсичні ефекти, лікування Кселодою слід припинити та провести корекцію дози Кселоди і цисплатину шляхом її зменшення в наступних курсах лікування (табл.8).

Таб.8 Корекція дози Кселоди і цисплатину при виникненні гематологічної токсичності в лікувальному циклі

Дозозалежні токсичні ефекти	Корекція дози Кселоди і цисплатину
Нейтропенія 4 ступеня протягом більше 5 днів	К*: 75% початкової дози Ц*: 75% початкової дози
Тромбоцитопенія 4 ступеня	К*: 50% початкової дози Ц*: 50% початкової дози
Фебрильна нейтропенія, нейтропенічний сепсис, нейтропенічна інфекція	К*: Припинення лікування до зменшення токсичності до 0-1 ступеня з наступним відновленням лікування в 50% початкової дози Ц*: Припинення лікування до зменшення токсичності до 0-1 ступеня з наступним відновленням лікування в 50% початкової дози
* К – Кселода, Ц – цисплатин	

Корекція дози Кселоди при виникненні негематологічної токсичності:

Корекцію дози Кселоди слід проводити лише при виникненні токсичних ефектів, пов'язаних лише з застосуванням Кселоди. Наприклад, при розвитку нейротоксичності/ототоксичності знижувати дозу Кселоди непотрібно. При виникненні негематологічної токсичності 2, 3, чи 4 ступеня, терапію капецитабіном необхідно припинити. Пропущені дози непотрібно вживати додатково, а просто продовжувати заплановані цикли терапії. Якщо протягом лікування кліренс креатиніну зменшився менше 30 мл/хв., рекомендується припинити лікування капецитабіном. В табл. 9 представлені дані щодо корекції дози Кселоди і цисплатину залежно від кліренсу креатиніну.

Корекція дози цисплатину при виникненні негематологічної токсичності:

Корекцію дози цисплатину необхідно проводити при виникненні токсичних ефектів, пов'язаних із його застосуванням. Рекомендації щодо корекції дози цисплатину представлені в інструкції для застосування препарату.

Корекція дози при виникненні токсичних ефектів зі сторони нирок: вихідний рівень креатиніну перед початком лікування повинен перевищувати 60 мл/хв. Рівень креатиніну необхідно визначати перед кожним циклом терапії. Якщо кліренс креатиніну після першого курсу терапії менше 60 мл/хв., необхідне повторне визначення кліренсу креатиніну через 24 години після гідратації.

У хворих з порушенням функції нирок дозу цисплатину слід коригувати відповідно до рекомендацій, вказаних в інструкції для застосування препарату.

Таб.9 Корекція дози цисплатину і Кселоди залежно від кліренсу креатиніну

Кліренс креатиніну	Доза цисплатину	Доза Кселоди
60 мл/хв.	Повна доза	Повна доза
41-59 мл/хв.	Рекомендована доза цисплатину в мг/м ² відповідає величині кліренсу креатиніну в мл/хв.; наприклад, якщо кліренс креатиніну дорівнює 45 мл/хв., відповідно доза цисплатину становить 45 мг/м ²	Повна доза
40 мл/хв	Відміна цисплатину	Повна доза*
30 мл/хв		Відміна Кселоди

*При зменшенні кліренсу креатиніну нижче 40 мл/хв. лікування може бути продовжене у вигляді монотерапії Кселодою доти, доки кліренс креатиніну залишається вище 30 мл/хв.

Нудота або блювання: при виникненні нудоти або блювання 3/4 ступеня незважаючи на адекватну профілактику в наступних циклах терапії, рекомендується зниження дози цисплатину до 60 мг/м².

Ототоксичність: у хворих з функціональними порушеннями слуху, новим шумом у вухах, або новою втратою високочастотного слуху на аудіограмі лікування цисплатином необхідно припинити, а

лікування Кселодою продовжити.

Нейротоксичність: у хворих з нейротоксичністю 2 ступеня по NCI-CTC лікування цисплатином необхідно припинити, а лікування Кселодою продовжити.

Побічна дія. Найчастіші побічні ефекти (10%): діарея, стоматит, нудота, блювання, долонно-підшовний синдром, підвищена втомлюваність, астенія, підвищена сонливість.

Шлунково-кишковий тракт. Діарея, блювання, стоматит (в т.ч. виразковий), анорексія, абдомінальний біль, біль в епігастрії, запор, сухість у роті, диспепсія, кандидоз порожнини рота; менш ніж в 5% випадків – метеоризм, езофагіт, гастрит, дуоденіт, коліт, шлунково-кишкові кровотечі, зниження апетиту. Описані випадки печінкової недостатності і холестатичного гепатиту, їх причинний зв'язок із застосуванням капецитабіну не встановлений.

Шкіра. Долонно-підшовний синдром (парестезії, набряк, гіперемія, лущення шкіри, утворення пухирів), дерматит, сухість шкіри, еритематозний висип, еритема, алопеція, свербіж, вогнищеве лущення, гіперпигментація шкіри, порушення структури і знебарвлення нігтів, оніхолізіс; менше ніж в 5% випадків - реакції фотосенсибілізації, синдром, що подібний до променевого дерматиту, тріщини шкіри.

Побічні реакції загального типу. Підвищена втомлюваність, лихоманка, слабкість, астенія, біль в кінцівках, дегідратація, зменшення маси тіла, зниження апетиту, біль у спині.

Нервова система. Головний біль, порушення сну (виражена сонливість, безсоння), парестезії запаморочення, периферична невродпатія; менше ніж в 5% випадків – сплутаність свідомості, енцефалопатія, мозочкова симптоматика (атаксія, дизартрія, порушення рівноваги і координації), депресія.

Органи чуття: слезоточивість, кон'юнктивіт, порушення смаку.

Дихальна система: біль в горлі, задишка, кашель, носові кровотечі.

Кістково-руховий апарат: артралгії, міалгії.

Серцево-судинна система. Набряки нижніх кінцівок, менше ніж в 5% випадків – інфаркт міокарда, стенокардія, аритмія, міокардіопатія, серцева недостатність, раптова смерть, тахікардія, надшлуночкові аритмії, включаючи фібриляцію передсердь, шлуночкові екстрасистоли.

Система кровотворення. Нейтропенія, анемія, менше ніж в 5% випадків – панцитопенія.

Інфекції. Менше ніж в 5% випадків – інфекційні ускладнення на фоні міелосупресії, послаблення імунітету і порушення цілісності слизових оболонок, місцеві та системні інфекції (бактеріальні, вірусні, грибові), можливо, з фатальним завершенням, сепсис.

Зміна лабораторних показників: незалежно від прийому капецитабіну: гранулоцитопенія, лімфоцитопенія, тромбоцитопенія, гіпербілірубінемія, підвищення активності АЛТ/АСТ, гіперкреатиніемія, підвищення активності лужної фосфатази, гіперглікемія, гіпокальціємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія.

Протипоказання. Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату. Тяжкі, у тому числі неочікувані, реакції на лікування фторпіримідином або гіперчутливість до фторурацилу в анамнезі. Важка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.). Одночасний прийом соривудину або його структурних аналогів, типу бривудину.

Не можна проводити лікування Кселодою в комбінації з доцетакселом, якщо доцетаксел протипоказаний.

Не можна проводити лікування Кселодою в комбінації з цисплатином, якщо цисплатин протипоказаний.

Передозування. Симптоми: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення кишково-шлункового тракту та кровотечі, а також пригніченням кісткового мозку. Лікування симптоматичне.

Особливості застосування. Терапію капецитабіном проводять під пильним контролем лікаря. Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність в корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при використанні інших

фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ. Ці побічні ефекти частіше характерні для хворих на ішемічну хворобу серця. В рідких випадках відзначаються тяжкі прояви токсичності, асоційовані з 5-ФУ, у вигляді стоматиту, діареї, нейропенії і нейротоксичності, обумовлені недостатньою активністю дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД). Не можна виключати зв'язок між зниженою активністю ДПД і більш вираженою, потенційно летальною токсичністю 5-фторурацилу.

Слід з обережністю призначати капецитабін хворим з нирковою недостатністю. У хворих з помірно вираженою нирковою недостатністю (КК 30-50 мл/хв.), як і при лікуванні 5-ФУ, частота небажаних ефектів 3 і 4 ступенів токсичності вища.

Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30 – 50 мл/хв.) рекомендовано зменшити початкову дозу до 75% від стандартної. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій з доцетакселом наведені в таблиці 5 розділу «Спосіб застосування та дози». Якщо після корегування дози спостерігаються небажані

явища 2, 3 чи 4 ступеня токсичності, необхідно тимчасово відмінити препарат і провести детальний моніторинг стану пацієнта.

Лікування капецитабіном може спричинити діарею, іноді тяжку. При монотерапії капецитабіном діарея 2 – 4 ступенів токсичності з'являється через 31 день терапії і триває у середньому 4,5 дня. Хворих з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. Діарею 2 ступеня токсичності визначають як збільшення частоти випорожнень до 4-6 разів на добу або випорожнення в нічний час, діарею 3 ступеня токсичності – як збільшення частоти випорожнень до 7 – 9 разів на добу або нетримання калу і синдром мальбсорбції, діарею 4 ступеня – як збільшення частоти випорожнень до 10 і більше на добу, поява видимої крові в калі або при необхідності парентеральної підтримуючої терапії. При появі діареї 2, 3 і 4 ступенів терапію капецитабіном слід припинити до зникнення діареї або зменшення її інтенсивності до ступеня 1. При діареї 3 і 4 ступенів лікування капецитабіном потрібно відновлювати з меншої дози (таблиця 2). За показанням якомога раніше рекомендується призначати стандартні протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід).

Серед пацієнтів 60 – 79 років, хворих на метастатичний колоректальний рак, прояви кишково-шлункової токсичності були такими ж, як і у загальної популяції. У пацієнтів 80 років і старше зворотні шлунково-кишкові розлади 3 і 4 ступенів, такі як діарея, нудота, стоматит, розвивались частіше. У пацієнтів > 60 років, що отримували комбіновану терапію капецитабіном і доцетакселом, відзначено збільшення частоти пов'язаних з лікуванням небажаних явищ 3 і 4 ступенів токсичності, серйозних небажаних явищ і ранньої відміни лікування через небажані явища порівняно з такими у пацієнтів молодше 60 років.

Проявом шкірної токсичності є розвиток долонно-підшовного синдрому 1 – 3 ступенів токсичності (синоніми – долонно-підшовна еритродизестезія або акральна еритема, викликана хіміотерапією). Час до появи синдрому при монотерапії становить від 11 до 360 днів, в середньому – 79 днів.

Долонно-підшовний синдром 1 ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням або почервонінням долонь і/або підшов, дискомфортом. Долонно-підшовний синдром 2 ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підшов, викликаний цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого. Долонно-підшовний синдром 3 ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь та/або підшов та/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам пересуватися. У випадках появи долонно-підшовного синдрому 2 або 3 ступеня прийом капецитабіну слід припинити, до зникнення симптомів або їх зменшення до 1 ступеня; при наступній появі синдрому 3 ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити (Таб. 2).

Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж в 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж в 2,5 разу порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід зупинити. Його можна відновити при зниженні рівня білірубіну і активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі. При захворюваннях печінки неметастатичного характеру терапію проводять під пильним спостереженням. Фармакокінетика препарату при захворюваннях печінки, не обумовлених

метастазами в печінку, а також при тяжкій печінковій недостатності не вивчена.

У хворих, що одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

У хворих, що одночасно отримують Кселоду і цисплатин, застосування вітаміну В6 (піридоксин) не рекомендоване з метою симптоматичного чи вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки це може призвести до зниження ефективності цисплатину.

Діти: безпека і ефективність Кселоди у дітей (молодше 18 років) не вивчалися, тому не слід застосовувати препарат у цій віковій категорії.

Вагітність і лактація

Капецитабін слід вважати потенційним тератогеном для людини. В період вагітності застосовувати Кселоду не слід. Якщо Кселоду призначають у період вагітності чи вагітність

настає у пацієнтки, яка вже приймає цей препарат, її слід попередити про можливу небезпеку для плоду. Жінкам дітородного віку необхідно рекомендувати уникати вагітності під час лікування Кселодою. Не рекомендується годувати груддю при лікуванні Кселодою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Антикоагулянти кумаринового ряду: капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів, що може призвести до порушення показників згортання і виникнення кровотеч через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном. Збільшує АУС варфарину на 57% і МНО (міжнародне нормалізоване співвідношення) на 91%.

Субстрати цитохрому P₄₅₀ 2C9. Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та інших препаратів, що метаболізуються ізоферментом 2C9 системи цитохрому P₄₅₀, не проводились. Необхідно з обережністю призначати капецитабін з цими препаратами.

Фенітоїн. Капецитабін збільшує концентрацію фенітоїну в плазмі. Допускається, що в його основі лежить пригнічення ізоферменту CYP2C9 під впливом капецитабіну. У хворих, що приймають капецитабін одночасно з фенітоїном, рекомендується регулярно контролювати концентрацію фенітоїну в плазмі.

Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид (Маалокс): незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР) в плазмі; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБА) капецитабіну вони не впливають.

Кальцію фолінат (лейковорин) не впливає на фармакокінетику капецитабіну і його метаболітів.

Соривудин і його аналоги: потенційно може призвести до фатального посилення токсичності фторпіримідинів через пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином.

Оксаліплатин. При комбінованому застосуванні капецитабіну і оксаліплатину з чи без бевацизумабу не відмічено клінічно значимої різниці в експозиції капецитабіну чи його метаболітів, вільної платини і сумарної платини.

Бевацизумаб. Не відмічено клінічно значимої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі до 30°C у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 10 таблеток по 150 мг або 500 мг у блістері. 6 блістерів з таблетками по 150 мг (60 таблеток) або 12 блістерів з таблетками по 500 мг (120 таблеток) у картонній упаковці.

Виробник. Хоффманн-Ля Рош Інк., США для Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Адреса. вул. Кінгсленд 340, Натлі, Нью Джерсі 07110, США.