

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от 05 марта 2015 г.  
№177

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Кселода

#### **Торговое название**

Кселода

#### **Международное непатентованное название**

Капецитабин

#### **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

#### **Состав**

Одна таблетка 500 мг содержит

*активное вещество:* капецитабин 500 мг,

*вспомогательные вещества:* лактоза безводная, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза (3 mPa.s), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат

*состав оболочки:* Opadry 03A14380 розовый (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172))

#### **Описание**

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой персикового цвета с выдавленной надписью «XELODA» на одной стороне и «500» на другой стороне

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Антиметаболиты. Аналоги пиримидина. Капецитабин.

Код АТХ L01BC06

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакокинетика**

*Абсорбция*

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты — 5'-дезоксидифлюроцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидифлюроуридин (5'-ДФУР). Пища замедляет скорость всасывания капецитабина, однако на величину АУС 5'-ДФУР и следующего метаболита, 5-фторурацил (5-ФУ), влияет незначительно. При назначении препарата после приема пищи в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день С<sub>max</sub> капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ и α-фтор-β-аланин (ФБАЛ) составили соответственно 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (Т<sub>max</sub>) равнялось 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34 ч, а АУС — 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг×ч/мл, соответственно.

#### *Распределение*

Исследования *in vitro* показали, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и 5-ФУ связь с белками (главным образом с альбумином) составляет 54%, 10%, 62% и 10%, соответственно.

#### *Метаболизм*

Капецитабин 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); при этом системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани минимизируется.

АУС для 5-ФУ в 6–22 раза меньше, чем после внутривенного (в/в) струйного введения 5-ФУ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в 5-ФУ и анаболиты 5-ФУ (см. раздел «Механизм действия»).

Далее 5-ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов — дигидро-5-фторурацила (ФУН<sub>2</sub>), 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

#### *Выведение*

Период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ составляет 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 3,23 ч, соответственно. Фармакокинетика капецитабина определялась в диапазоне доз от 502 до 3514 мг/м<sup>2</sup>/сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день одинаковы. АУС 5-ФУ увеличивается к 14-му дню на 30–35%, и больше не возрастает (22-й день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением 5-ФУ, носят дозозависимый характер.

После перорального приема метаболиты капецитабина выводятся в основном с мочой (95.5%). 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*

Исследований 1-й фазы по оценке влияния капецитабина на фармакокинетику доцетаксела и пакситаксела и обратной зависимости не обнаружили эффекта капецитабина на фармакокинетические параметры доцетаксела и пакситаксела ( $C_{\max}$  и AUC) или влияния доцетаксела и пакситаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основной метаболит капецитабина).

#### *Фармакокинетика у особых категорий пациентов*

На основании данных применения капецитабина у 505 пациентов с колоректальным раком (1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки) был проведен популяционный фармакокинетический анализ. Пол, наличие или отсутствие метастазов в печень до начала лечения, индекс общего состояния пациента (индекс Карнофски), концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АЛТ и АСТ не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику 5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ.

#### *Пациенты с метастатическим поражением печени*

У пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени, обусловленного метастазами, клинически значимого изменения фармакокинетики капецитабина и его биологической активности не происходит (см. раздел по дозированию для особых категорий пациентов).

Данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

По данным фармакокинетического исследования при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизмененного препарата и 5-ФУ не зависит от клиренса креатинина. Клиренс креатинина влияет на величину AUC 5'-ДФУР (увеличение AUC на 35% при снижении клиренса креатинина на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении клиренса креатинина на 50%). ФБАЛ — метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5'-ДФУР — непосредственный предшественник 5-ФУ (см. раздел по дозированию для особых категорий пациентов).

#### *Пожилые пациенты*

Популяционный фармакокинетический анализ, который охватывал пациентов самых различных возрастов (от 27 до 86 лет), в том числе 234 (46%) пациента в возрасте  $\geq 65$  лет, показал, что возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и 5-ФУ. AUC ФБАЛ увеличивалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше (увеличение возраста на 20% сопровождалось увеличением AUC ФБАЛ на 15%), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек (см. раздел по дозированию для особых категорий пациентов и раздел «Фармакокинетика у особых категорий пациентов», подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

#### *Расовая принадлежность*

Популяционный фармакокинетический анализ, который охватывал 455 пациентов европеоидной расы (90.1%), 22 пациентов негроидной расы (4.4%) и 28 пациентов других рас и этносов (5.5%), показал, что фармакокинетика у пациентов негроидной расы не отличалась от таковой у пациентов европеоидной расы.

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Кселода – производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, тогда как *in vivo* превращается в 5-ФУ, который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ происходит в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы (дТдФазы), 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 Кселоды больным раком толстой кишки концентрация 5-ФУ в ткани опухоли была выше, чем в прилежащих здоровых тканях, в 3,2 раза. Соотношение концентраций 5-ФУ в ткани опухоли и плазме – в среднем 21,4 (3,9-59,9), соотношении его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8,9 (3,0 – 25,8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

В опухолевых клетках у пациентов раком молочной железы, желудка, толстой кишки, шейки матки и яичников, содержится больше тимидинфосфорилазы, способной превращать 5'-ДФУР (5'-дезоксидифуридин) в 5-ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях.

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют 5-ФУ в 5-фтор-2-дезоксифуридин монофосфат (ФдУМФ) и 5-фторуридин трифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФдУМФ и фолатный кофактор N<sup>5-10</sup>-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтетазой 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 уридина трифосфата (УТФ). Эта метаболическая «ошибка» нарушает воспроизведение РНК и синтез белка.

### **Показания к применению**

#### *Рак молочной железы*

- в комбинации с доцетакселом применяется для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы (РМЖ) после неэффективной химиотерапии, включавшей антрациклины
- в виде монотерапии для лечения пациентов с местно-распространенным или метастазирующим РМЖ (мРМЖ) после неэффективной химиотерапии, включавшей таксаны и антрациклины, или тех, кому противопоказаны антрациклины

#### *Колоректальный рак*

- в качестве адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки
- для терапии пациентов с метастазирующим колоректальным раком (мКРР)

#### *Пищеводно-желудочный рак*

- в качестве первой линии терапии пациентов с распространенным пищеводно-желудочным раком.

#### *Рак желудка*

- в комбинации с оксалиплатином применяется в качестве адъювантной терапии пациентов с аденокарциномой желудка II и III стадии после полной резекции

### **Способ применения и дозы**

#### ***Стандартная дозировка***

Таблетки Кселода принимают внутрь, через 30 минут после еды, запивая водой.

#### *Монотерапия*

##### *Рак молочной железы, толстой кишки и колоректальный рак:*

Рекомендованная начальная доза Кселоды для монотерапии составляет 1250 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки (утром и вечером), что эквивалентно общей суточной дозе 2500 мг/м<sup>2</sup> в течение двух недель с последующим перерывом 7 дней.

#### *Комбинированная терапия*

##### *Рак молочной железы:*

В комбинации с доцетакселом Кселоду назначают в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 2 недель с последующим перерывом 7 дней. Доцетаксел вводят в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде часовой внутривенной инфузии 1 раз в 3 недели. Перед введением доцетаксела с Кселодой премедикация проводится в соответствии с инструкцией по применению доцетаксела.

##### *Рак пищевода-желудочный, желудка, толстой кишки и колоректальный рак:*

При комбинированной терапии (за исключением иринотекана) рекомендуемая начальная доза Кселоды сокращается до 800-1000 мг/м<sup>2</sup> дважды в сутки в течение двух недель с последующим перерывом 7 дней, или до 625 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки при непрерывной терапии (см. раздел Клинические исследования/Исследования эффективности).

При комбинированной терапии с иринотеканом (XELIRI) рекомендуемая начальная доза Кселоды составляет 800 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки в течение 2 недель с последующим перерывом 7 дней. Иринотекан назначается 200 мг/м<sup>2</sup> в

первый день каждого трехнедельного цикла (см. раздел Клинические исследования/Исследования эффективности).

Включение в комбинированную терапию бевацизумаба не влияет на начальную дозу Кселоды. Адьювантная терапия пациентов с колоректальным раком III степени рекомендуется в общей сложности 6 месяцев.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина или оксалиплатина в соответствии с инструкцией по их применению.

Дозу Кселоды рассчитывают в зависимости от площади поверхности тела. Ниже приведенные таблицы 1 и 2 показывают стандартные и уменьшенные дозы Кселоды, рассчитанные на 1250 мг/м<sup>2</sup> или 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

**Таблица 1. Стандартные и уменьшенные дозы Кселоды, рассчитанные на 1250 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.**

	Доза 1250 мг/м <sup>2</sup> (два раза в день)				
	Полная доза 1250 мг/м <sup>2</sup>	Количество таблеток 150 мг и/или 500 мг на 1 прием (утром и вечером)		75% дозы 950 мг/м <sup>2</sup>	50% дозы 625 мг/м <sup>2</sup>
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза на прием (мг)*	150 мг	500 мг	Доза на 1 прием, мг	Доза на 1 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. Стандартные и уменьшенные дозы Кселоды, рассчитанные на 1000 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела.**

	Доза 1000 мг/м <sup>2</sup> (два раза в день)				
	Полная доза 1000 мг/м <sup>2</sup>	Количество таблеток 150 мг и/или 500 мг на 1 прием (утром и вечером)		75% дозы 750 мг/м <sup>2</sup>	50% дозы 500 мг/м <sup>2</sup>
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза на прием (мг)*	150 мг	500 мг	Доза на 1 прием, мг	Доза на 1 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 процессе лечения**

#### *Общая токсичность*

Явления токсичности при лечении Кселодой можно устранить при помощи симптоматической терапии и/или изменения дозы Кселоды (прервав лечение или уменьшив дозу препарата). Если однажды пришлось уменьшить дозу Кселоды, то в последующем ее не следует повышать. В ситуациях, когда лечащий врач считает, что симптомы токсичности не представляют угрозу для жизни пациента, или их степень не тяжелая, лечение Кселодой можно продолжить в начальной дозе, не снижая дозу и не прерывая лечения.

При токсичности 1 степени корректировать дозу не следует. При токсичности 2 и 3 степени прием Кселоды следует приостановить. После разрешения нежелательных явлений или уменьшения их выраженности до 1 степени, прием Кселоды можно возобновить в полной дозе, или скорректировав ее в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 7. При развитии признаков токсичности 4 степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения тяжести симптоматики до 1 степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от прежней. Пациенты, принимающие Кселоду, должны быть проинформированы о необходимости немедленно прекратить лечение при возникновении токсичности тяжелой или средней степени. Пропущенные из-за токсичности несколько приемов Кселоды не восполняют, а просто продолжают запланированные циклы терапии.

#### *Гематологическая токсичность*

Пациентам с исходным числом нейтрофилов  $<1.5 \times 10^9/l$  и/или тромбоцитов  $<100 \times 10^9/l$  нельзя назначать лечение Кселодой. Если результаты внеплановых лабораторных исследований, проводимых в ходе лечения, указывают на гематологическую токсичность 3-й и 4-й степени, терапию Кселодой необходимо прекратить.

В таблице 3 показаны рекомендации по модификации доз в результате токсичности, связанной с использованием препарата Кселода:

**Таблица 3. Рекомендации по модификации дозы по причине токсичности**

Степень токсичности NCIC *	Изменения дозы во время цикла лечения	Корректировка дозы на следующий цикл (5 от начальной дозы)
<b>Степень 1</b>	Поддерживать дозу	Поддерживать дозу
Степень 2		
1-й раз	Приостановить лечение до	100 %

2-й раз	исчезновения симптомов или уменьшения тяжести до степени 1	75%
3-й раз		50%
4-й раз	Прекратить лечение совсем	Не применимо
<b>Степень 3</b>		
1-й раз	Простановить лечение до исчезновения симптомов или уменьшения тяжести до степени 1	75%
2-й раз		50%
3-й раз	Прекратить лечение совсем	Не применимо
<b>Степень 4</b>		
1-й раз	Прекратить лечение или, если лечащий врач считает, что это в интересах больного, возобновить после исчезновения симптомов или уменьшения тяжести до степени 1	50%
2-й раз		
		Не применимо

(\*) – в соответствии с общими критериями токсичности (версия 1) Национального онкологического института Канады (NCIC CTG) и Общей терминологией критериев нежелательных явлений (CTCAE) Программы оценки терапии рака Национального онкологического института США (версия 3.0). Данные для ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии приведены в разделе «Особые указания и меры предосторожности».

#### Общие положения комбинированной терапии

В случае появления токсических реакций при использовании Кселоды в комбинации с другими препаратами, коррекция дозы проводится в соответствии с рекомендациями, указанными в Таблице 3, и инструкциями по применению соответствующих препаратов, используемых совместно с Кселодой.

*В начале цикла:* Если необходима отсрочка приема Кселоды или другого химиотерапевтического препарата, то введение всех препаратов должно быть отложено до тех пор, пока не будут выполнены все требования для возобновления терапии.

*Во время цикла терапии:* Если токсические реакции, по мнению лечащего врача, не связаны с Кселодой, прием Кселоды следует продолжить и изменить дозу совместно применяемого препарата в соответствии с инструкцией по его применению.

Если другой (ие) препарат(ы) должен(ы) быть отменен(ы), то лечение Кселодой можно продолжить при соблюдении требований к возобновлению терапии Кселодой.

Данная рекомендация применима ко всем показаниям и ко всем особым группам пациентов.

#### **Специальные рекомендации по дозированию**

*Пациенты с печеночной недостаточностью вследствие метастазирования в печень*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней тяжести нет необходимости уменьшать дозу в начале лечения. Однако они нуждаются в тщательном наблюдении на протяжении лечения. Пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью в исследование не включали.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин) в начале лечения необходимо уменьшить дозу до 75% от 1250 мг/м<sup>2</sup>. Пациенты с почечной недостаточностью легкой степени (КК 51-80 мл/мин) не нуждаются в снижении дозы.

При появлении нежелательного явления 2-4 степени следует принять незамедлительные меры по тщательному наблюдению за его состоянием, при необходимости – отмене лечения и дальнейшей коррекции дозы в соответствии с рекомендациями в таблице 3. Если в процессе лечения КК упал ниже 30 мл/мин, прием Кселоды следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести относятся как для проведения монотерапии Кселодой, так и для комбинированных схем. Для расчета суточной дозы смотрите таблицы 1 и 2.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность Кселоды у детей не установлена.

#### *Пожилые пациенты*

При монотерапии Кселодой нет необходимости в коррекции дозы. Однако у пациентов старше 80 лет чаще возникают побочные явления 3 и 4 степени тяжести, чем у лиц более молодого возраста. При комбинированном лечении у пожилых людей (старше 65 лет) побочные реакции 3 и 4 степени, требующие отмены Кселоды, возникают чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами пожилого возраста. При лечении Кселодой в комбинации с доцетакселом более высокая частота побочных реакций 3 и 4 степени и серьезных нежелательных явлений, достоверно связанных с лечением, была отмечена в группе пациентов старше 60 лет, по сравнению с более молодыми. Поэтому лицам старше 60 лет, при комбинации кселоды с доцетакселом, требуется снижение начальной дозы до 75% (950 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки). Для расчета дозы обращайтесь к таблице 2.

## **Побочные действия**

### *Клинические исследования*

Возможная, вероятная и отдаленная взаимосвязь между приемом Кселоды и нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) была обнаружена в ходе клинических исследований монотерапии Кселодой (адьювантная терапия рака толстой кишки, метастатического колоректального рака и метастатического рака молочной железы), а также в исследованиях комбинированной терапии Кселодой и другими препаратами химиотерапии различных заболеваний. В таблицах, приведенных ниже, НЛР указаны с учетом частоты их возникновения, определенной в результате комплексного анализа данных семи клинических исследований. В рамках каждой категории частоты НЛР

перечислены в порядке убывания степени тяжести. Частота возникновения нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 5/100$  -  $< 1/10$  и редко  $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ .

#### *Монотерапия препаратом Кселода*

Данные по безопасности монотерапии Кселодой были получены в отношении пациентов, получавших адъювантную терапию рака толстой кишки, и пациентов, получавших лечение по поводу метастатического рака молочной железы и метастатического колоректального рака. Информация по безопасности включает в себя данные исследования фазы III адъювантной терапии рака толстой кишки (995 пациентов получали Кселоду и 974 пациента получали внутривенно 5-ФУ/лейковорин), данные 4 исследований фазы II пациенток с раком молочной железы (N=319) и данные 3 исследований (1 исследование фазы II и 2 исследования III) пациентов обоих полов с колоректальным раком (N=630). Профиль безопасности Кселоды у пациентов, получавших адъювантную терапию рака толстой кишки, и у пациентов, получавших препарат для лечения метастатического рака молочной железы и метастатического колоректального рака, является аналогичным. Интенсивность НЛР классифицировалась в соответствии с категориями токсичности NCIC CTC.

**Таблица 4. НЛР, наблюдавшиеся у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших монотерапию препаратом Кселода**

<b>Класс системы органов</b>	<b>Очень часто (<math>\geq 10\%</math>)</b>	<b>Часто (<math>\geq 5\%</math> - <math>&lt; 10\%</math>)</b>
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Анорексия (ст. 3/4:1%)	Дегидратация (ст. 3/4: 3%) Снижение аппетита (ст. 3/4:<1%)
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		Парестезия, Дисгевзия (ст. 3/4:<1%), Головная боль (ст. 3/4:<1%), Головокружение (кроме вертиго) (ст. 3/4:<1%)
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>		Повышенное слезоотделение Конъюнктивит (ст. 3/4:<1%)
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Диарея (ст. 3/4: 13%) Рвота (ст. 3/4: 4%) Тошнота (ст. 3/4: 4%) Стоматит (все типы)* (ст. 3/4: 4%) Боль в животе (ст. 3/4: 3%)	Запор (ст. 3/4:<1%), Боль в верхнем отделе брюшной полости (ст. 3/4:<1%), Расстройство пищеварения (ст. 3/4:<1%),
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>		Гипербилирубинемия (ст. 3/4:1%)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Ладонно-подошвенный синдром (ст. 3/4: 17%), Дерматит (ст. 3/4:<1%)	Сыпь, Алопеция, Эритема (ст. 3/4:1%),

		Сухость кожи (ст. 3/4:<1%),
<b>Общие расстройства и реакции в месте введения</b>	Усталость (ст. 3/4: 3%), Летаргия (ст. 3/4:<1%)	Высокая температура (ст. 3/4:<1%), Слабость (ст. 3/4:<1%), Астения (ст. 3/4:<1%)

\* стоматит, воспаление слизистой, изъязвление слизистой, изъязвление ротовой полости

Отдаленная связь между поражением кожи и использованием Кселоды была установлена менее чем у 2% пациентов, участвовавших в 7 клинических исследованиях (N=949).

Следующие НЛР относятся к токсическим реакциям на фторпиримидины и были по меньшей мере отдаленно связаны с приемом Кселоды менее, чем у 5% пациентов, участвовавших в семи клинических исследованиях (N=949):

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту, метеоризм, НЛР, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых мембран, в том числе эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечные кровотечения.

*Нарушения со стороны сердца:* отек нижних конечностей, боли в груди, в том числе стенокардия, кардиомиопатия, ишемия/инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, предсердные аритмии, включая фибрилляцию предсердий и желудочковые экстрасистолы.

*Нарушения со стороны нервной системы:* искажение вкусовых ощущений, бессонница, спутанность сознания, энцефалопатия, мозжечковая симптоматика (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* НЛР, связанные с подавлением деятельности костного мозга, ослаблением иммунитета и/или нарушением целостности слизистых оболочек, местные и системные инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые), возможно с фатальным исходом, сепсис.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, подавление деятельности костного мозга/панцитопения.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, очаговое шелушение, гиперпигментация кожи, нарушение структуры и обесцвечивание ногтей, реакции фотосенсибилизации, рецидив побочных эффектов лучевой терапии.

*Общие расстройства и реакции в месте введения:* астения, боль в конечностях, летаргия, боль в груди (не связанная с сердцем).

*Зрительные расстройства:* раздражение глаз

*Нарушения со стороны дыхательной системы:* одышка, кашель

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы:* боль в спине, миалгия, артралгия

*Психические расстройства:* депрессия

Во время клинических исследований и в течение пострегистрационного наблюдения были зафиксированы случаи печеночной недостаточности и

холестатического гепатита. Причинно-следственная связь этих патологий с Кселодой не установлена.

Использование препарата Кселода в комбинированной терапии

В таблице 5 перечислены НЛР, связанные с использованием Кселоды в комбинированной терапии различных заболеваний наряду с другими препаратами химиотерапии, которые не были указаны среди реакций, имевших отношение к монотерапии капецитабином, или связаны с более высокой частотой возникновения. Профиль безопасности препарата при его использовании во всех сочетаниях и по всем показаниям был одинаков. Указанные реакции имели место у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших Кселоду в сочетании с другими препаратами химиотерапии. Некоторые реакции являются типичными для химиотерапии (периферическая сенсорная невропатия в ответ на использование доцетаксела или оксаплатина), или связанные с приемом бевацизумаба (гипертензия); однако, нельзя исключить, что обострение было связано с приемом капецитабина

**Таблица 5. Частые и очень частые НЛР на прием Кселоды в сочетании с различными препаратами химиотерапии (дополнительно к реакциям, связанным с монотерапией капецитабином).**

Класс системы органов	Очень часто ( $\geq 10\%$ )	Часто ( $\geq 5\% - < 10\%$ )
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>		Инфекции <sup>+</sup> Кандидоз ротовой полости
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	Нейтропения <sup>+</sup> Лейкопения <sup>+</sup> Фебрильная нейтропения <sup>+</sup> Тромбоцитопения <sup>+</sup> Анемия <sup>+</sup>	
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Снижение аппетита	Гипокалиемия Снижение веса
<b>Психические расстройства</b>		Бессонница
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Периферическая невропатия, Периферическая сенсорная невропатия, Невропатия, Искажение вкусовых ощущений, Парестезия, Дисгевзия, Дизестезия, Головная боль	Гипестезия
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	Повышенное слезоотделение	
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Тромбоз/эмболия Повышенное артериальное давление Отек нижних конечностей	
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы</b>	Дизестезия глотки Боль в горле	Носовое кровотечение Дисфония

		Ринорея
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Запор, Расстройство пищеварения	Сухость во рту
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Алопеция, Нарушение структуры и окраски ногтей	
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</b>	Артралгия, Миалгия, Боль в конечностях	Боль в области челюсти Боль в спине
<b>Общие расстройства и реакции в месте введения</b>	Повышенная температура, Астения, Слабость	Лихорадка <sup>+</sup> Боль, Непереносимость высокой температуры

Категории частоты указаны для всех степеней тяжести реакций, кроме реакций, помеченных символом <sup>+</sup>, к которым относятся побочные эффекты только 3-й и 4-й степеней.

Комбинированная терапия Кселодой и другими препаратами химиотерапии была связана с появлением реакций гиперчувствительности (2%) и ишемии/инфаркта миокарда (3%); однако, эти реакции наблюдались менее, чем у 5% пациентов.

Редкие и нечастые НЛР, возникавшие во время комбинированной терапии, совпадали с реакциями, имевшими место при монотерапии капецитабином или монотерапии комбинированным лекарственным средством (см. инструкцию по применению комбинированного лекарственного средства).

### ***Изменения лабораторных показателей***

В таблице 6 приведена информация об отклонениях лабораторных показателей, наблюдавшихся у 995 пациентов, получавших адъювантную терапию рака толстой кишки, и у 949 пациентов с метастатическим раком молочной железы и метастатическим колоректальным раком, независимо от связи этих отклонений с использованием Кселоды.

**Таблица 6. Изменения лабораторных показателей<sup>а</sup>: Монотерапия препаратом Кселода рака толстой кишки, метастатического колоректального рака и метастатического рака молочной железы**

Параметр <sup>а</sup>	Кселода 1250 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки с перерывами	
	Пациенты с отклонениями 3/4 степени (%)	
Повышение уровня АЛТ (СГПТ)	1.6	
Повышение уровня АСТ (СГОТ)	1.1	
Повышение уровня щелочной фосфатазы	3.5	
Повышение уровня кальция	1.1	
Уменьшение уровня кальция	2.3	
Уменьшение числа гранулоцитов	0.3	
Уменьшение уровня гемоглобина	3.1	
Уменьшение числа лимфоцитов	44.4	
Уменьшение числа нейтрофилов	3.6	
Уменьшение числа нейтрофилов/гранулоцитов	2.4	
Уменьшение числа тромбоцитов	2.0	
Уменьшение уровня калия	0.3	
Повышение уровня сывороточного	0.5	

креатинина	
Уменьшение уровня натрия	0.4
Повышение уровня билирубина	20
Гипергликемия	4.4

<sup>a</sup> Классификация лабораторных отклонений проведена в соответствии с системой оценки NCIC CTC.

### *Пострегистрационный опыт*

За время пострегистрационного наблюдения была получена информация о следующих нежелательных лекарственных реакциях:

Класс системы органов	НЛР	Частота
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	Острая почечная недостаточность на фоне дегидратации см. раздел «Особые указания»	<i>Редко</i>
Нарушения со стороны нервной системы	Токсическая лейкодистрофия	<i>Неизвестно</i>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность, холестатический гепатит	<i>Очень редко</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная красная волчанка Тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, см. раздел «Особые указания»	<i>Очень редко</i>
Нарушения со стороны органа зрения	Стеноз слезных протоков (органонеспецифичный), патология роговицы, включая кератит	<i>Очень редко</i>

### **Противопоказания**

- известная гиперчувствительность к капецитабину или другим компонентам препарата
- известная гиперчувствительность к фторурацилу или серьезные и непредвиденные реакции на терапию фторопиримидинами
- дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)
- одновременный прием с соривудином или его химическими аналогами, например, бривудином
- тяжелая почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин)
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучались)

Если существуют противопоказания к любому другому препарату комбинированной схемы терапии, то этот препарат нельзя применять.

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Антикоагулянты – производные кумарина*

У пациентов, принимавших Кселоду одновременно с антикоагулянтами из группы производных кумарина, такими как варфарин или фенопрокумон, отмечались изменения параметров коагуляции и/или кровотечения. Они

возникали в период от нескольких дней до нескольких месяцев от начала приема Кселоды (в одном случае – через месяц после ее завершения). При изучении лекарственного взаимодействия Кселоды показано, что одновременный прием одиночной дозы варфарина 20 мг приводил к повышению экспозиции к варфарину (AUC) на 57% и повышению МНО (международный нормализующее отношение) на 91%. У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и пероральные антикоагулянты – производные кумарина, необходимо тщательно контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время) и соответствующим образом корректировать дозу антикоагулянта.

#### *Субстраты цитохрома P450 2C9*

Специальных исследований по изучению взаимодействия капецитабина и препаратов, которые метаболизируются посредством изоэнзима 2C9 цитохрома P450, не проводилось. Поэтому совместное назначение с Кселодой требует осторожности.

#### *Фенитоин*

При одновременном использовании Кселоды с фенитоином наблюдается повышение его концентрации в плазме крови. Механизм этого взаимодействия можно объяснить тем, что капецитабин подавляет систему изоэнзимов 2C9 цитохрома P450. Если пациент принимает одновременно с Кселодой фенитоин, необходимо у них контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови.

#### *Взаимодействие с пищей*

Во всех клинических исследованиях пациенты принимали Кселоду в течение 30 минут после еды. Так как все данные по безопасности и эффективности получены от участников исследования, принимавших Кселоду после еды, это рекомендуется и для других пациентов.

#### *Антациды*

Влияние антацидов, содержащих гидроксиды алюминия и магния, заключалось в небольшом повышении концентрации капецитабина и одного метаболита (5'-ДФЦР) в плазме; на три основных метаболита (5'-ДФУР, 5-ФУ и ФБАЛ) они не влияли.

*Лейковорин* не влияет на фармакокинетику Кселоды и его метаболитов, что подтверждено в исследовании фармакокинетики капецитабина при одновременном приеме с лейковорином у онкологических пациентов. Однако лейковорин влияет на фармакодинамику Кселоды, и ее токсичность может усиливаться в присутствии лейковорина.

#### *Соривудин и аналоги*

Клинически значимое взаимодействие между соривудином и 5-ФУ, возникающее из-за подавления ДПД соривудином, ведет к потенциально фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому Кселоду нельзя принимать одновременно с соривудином или его химическими аналогами, такими как бривудин.

#### *Оксалиплатин*

При комбинированном лечении капецитабином и оксалиплатином с бевацизумабом, или без него, не наблюдалось изменений фармакокинетики капецитабина и его метаболитов, свободной или связанной платины.

#### *Бевацизумаб*

Не существует клинически значимого влияния бевацизумаба на параметры фармакокинетики капецитабина и его метаболитов.

### **Особые указания**

#### *Диарея*

Кселода может вызывать диарею, иногда тяжелой степени. Пациентов с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, в случае дегидратации произвести заместительную терапию по восстановлению водного и электролитного баланса. Как можно раньше назначить соответствующие медикаменты (лоперамид). Если необходимо, снизить дозу.

#### *Дегидратация*

Следует предупреждать обезвоживание, или проводить лечение как можно раньше, в случае возникновения. Пациенты с анорексией, астенией, тошнотой и рвотой или диареей больше подвержены дегидратации. Прием Кселоды надо немедленно приостановить при обезвоживании 2 степени (или выше). До тех пор, пока не восстановлен водный баланс и не устранены любые причины тромбообразования, лечение не следует возобновлять. При необходимости скорректировать дозу относительно побочных явлений, связанных с повышением свертываемости крови.

Спектр кардиотоксичности Кселоды аналогичен другим фторпиримидинам. Он включает изменения на ЭКГ, инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца и сердечную недостаточность. Эти нежелательные явления более характерны для пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца.

В редких случаях отмечаются тяжелые непредвиденные проявления токсичности, характерные для 5-ФУ (такие как стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), которые относят к недостаточной активности ДПД. Нельзя исключить связь между низким уровнем ДПД и более выраженной, потенциально фатальной, токсичностью 5-ФУ.

Кселода может вызывать тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (см. раздел Пострегистрационный опыт, Нежелательные явления). При появлении тяжелых кожных реакций, возможно связанных с использованием Кселоды, необходимо полностью прекратить прием препарата.

Проявлением кожной токсичности является развитие ладонно-подошвенного синдрома 1-3 степени тяжести (синонимы: ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Время до развития от 11 до 360 дней, в среднем 79 дней.

Ладонно-подошвенный синдром *1 степени* не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями и парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом.

Ладонно-подошвенный синдром 2 степени проявляется болезненным покраснением и отеком кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента.

*Третья степень* ладонно-подошвенного синдрома характеризуется влажной десквамацией, изъязвлением, образованием пузырей и резкими болями в кистях и/или стопах, вызывающими сильный дискомфорт у пациента, при котором невозможны любые виды повседневной активности.

При развитии ладонно-подошвенного синдрома 2 или 3 степени применение Кселоды нужно приостановить до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1 степени; при исходной 3 степени синдрома последующие дозы капецитабина нужно уменьшить (табл. 3). При комбинации Кселоды с цисплатином, в случае развития ладонно-подошвенного синдрома, не рекомендуется назначение витамина В6 (пиридоксина) для его симптоматического лечения или профилактики, так как это может повлиять на эффективность цисплатина.

При лечении Кселодой может повышаться уровень билирубина в крови. Если уровень билирубина более, чем в 3 раза, а активность печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) более, чем в 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы, прием Кселоды следует приостановить. Его можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности печеночных трансаминаз ниже указанных пределов.

При изучении лекарственного взаимодействия Кселоды показано, что одновременный прием одиночной дозы варфарина приводит к повышению экспозиции к варфарину (AUC +57%). Это относят за счет подавления системы изоэнзимов цитохрома P450 2C9 капецитабином. У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и пероральные антикоагулянты – производные кумарина, необходимо тщательно контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время) и соответствующим образом корректировать дозу антикоагулянта.

Пациенты, принимающие Кселоду, нуждаются в тщательном наблюдении на предмет выявления признаков токсичности. Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют отмены лечения, но при этом может потребоваться снижение дозы.

#### *Пожилые пациенты*

Среди пациентов мКРР в возрасте 60-79 лет, получавших Кселоду в виде монотерапии, частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была такой же, как и в общей популяции. В группе пациентов 80 лет и старше частота обратимых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта 3 и 4 степени, таких как диарея, тошнота и рвота, была чаще. При комбинированном лечении у пожилых людей (старше 65 лет) побочные реакции 3 и 4 степени, требующие отмены Кселоды, возникают чаще, чем у более молодых. При лечении Кселодой в комбинации с доцетакселом более высокая частота побочных реакций 3 и 4 степени и серьезных нежелательных

явлений, достоверно связанных с лечением, была отмечена в группе пациентов старше 60 лет, по сравнению с более молодыми.

#### *Почечная недостаточность*

Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Кселоды пациентам с нарушением почечной функции. Опыт применения 5-ФУ показывает, что связанные с лечением нежелательные реакции 3 и 4 степени чаще возникают у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (КК 30-5- мл/мин).

#### *Печеночная недостаточность*

Пациенты с печеночной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении при лечении Кселодой. Влияние нарушений функции печени, не связанных с метастазами рака в печень, или тяжелой печеночной недостаточности на фармакодинамику Кселоды не известно.

#### *Беременность*

Если Кселоду применяют во время беременности, или пациентка забеременела во время приема препарата, больную надо проинформировать о потенциальной опасности для плода. Женщины детородного возраста должны предохраняться от беременности во время лечения Кселодой.

#### *Грудное вскармливание*

Во время лечения Кселодой следует прекратить кормление грудью.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует учитывать возможность развития побочных эффектов, которые могут нарушить способность к выполнению работ, требующих концентрации внимания и скорости психомоторной реакции.

### **Передозировка**

*Симптомы* острой передозировки: тошнота, рвота, диарея, мукозит, желудочно-кишечные расстройства и кровотечение, угнетение костного мозга.

*Лечение:* стандартные лечебные и поддерживающие медицинские мероприятия, направленные на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки PVC/PVDC и фольги алюминиевой.

По 12 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Продуктос Рош С.А. де С.В., Мексика

Via Isidro Fabela Nte 1536-B, CP 50030, Col Parque Industrial, Toluca, Edo de Mexico, Mexico

**Владелец регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Упаковщик**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:**

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)