

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

КСЕЛОДА®
(XELODA®)

Склад:

діюча речовина: капецитабін, 5'-деокси-5-флуоро-N-[(пентилокси)карбоніл]-цитидин;

1 таблетка містить 150 мг або 500 мг капецитабіну;

допоміжні речовини: лактоза безводна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат;

плівкова оболонка: для 150 мг – Opadry® рожевий 03A14309 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)); для 500 мг – Opadry® рожевий 03A14380 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.
Код ATCL01B C06.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози:

- місцевий розповсюджений чи метастатичний рак молочної залози, у поєднанні з доцетакселом після неефективної хіміотерапії, що включає препарати антрациклінового ряду;
- місцевий розповсюджений чи метастатичний рак молочної залози, як монотерапія після неефективної хіміотерапії, що включає таксани і препарати антрациклінового ряду, або при наявності протипоказання до терапії антрациклінами.

Рак ободової кишки, колоректальний рак:

- рак ободової кишки, в ад'ювантній терапії після хірургічного лікування раку III стадії (стадія C за Дьюком);
- метастатичний колоректальний рак.

Рак шлунка:

препарат для першої лінії лікування розповсюдженого раку шлунка, у комбінації з препаратами на основі платини.

Протипоказання. Тяжкі, у тому числі неочікувані реакції на лікування фторпіримідином в анамнезі. Гіперчутливість до капецитабіну або до будь-якого компонента препарату, або фторурацилу. Вдомий дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази. Вагітність та годування груддю. Тяжка лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Одночасний прийом соривудину або його структурних аналогів типу бривудину. Протипоказання для застосування будь-якого лікарського засобу, що застосовують в комбінації.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Кселода® може призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Для всіх пацієнтів рекомендований ретельний моніторинг протягом першого циклу лікування.

Лікування слід відмінити при прогресуванні захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Препарат приймають перорально, не пізніше ніж через 30 хвилин після вживання їжі, запиваючи водою.

Моноterapia

Рак ободової кишки, колоректальний рак та рак молочної залози: рекомендована початкова добова доза Кселоди® в якості ад'ювантної терапії становить 2 500 мг/м² поверхні тіла і застосовується у вигляді тритижневих циклів: приймати щодня протягом 2 тижнів, після чого роблять тижневу перерву.

Сумарну добову дозу Кселоди® розподіляють на два прийоми (по 1250 мг/м² поверхні тіла зранку і ввечері). Рекомендована загальна тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Комбінована терапія

Рак молочної залози: у комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза для лікування метастатичного раку молочної залози становить по 1250 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою (у поєднанні з доцетакселом 75 мг/м² 1 раз у 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії). Премедикація пероральними кортикостероїдами, такими як дексаметазон, проводиться перед введенням доцетакселу відповідно до інструкції для застосування доцетакселу пацієнтам, які отримують комбінацію капецитабін плюс доцетаксел.

Рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка: у режимі комбінованого лікування початкову дозу Кселоди® необхідно зменшити до 800-1000 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з наступною тижневою перервою чи до 625 мг/м² 2 рази на добу при безперервному застосуванні. При комбінації з іринотеканом (200 мг/м² в день 1) рекомендована початкова доза становить 800 мг/м² 2 рази на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою. Включення бевацизумабу у схему комбінованого застосування не впливає на початкову дозу Кселоди®.

Протиблювотні засоби та премедикацію для забезпечення адекватної гідратації призначають пацієнтам, які отримують Кселоду® у комбінації з цисплатином чи оксаліплатином перед введенням цисплатину відповідно до інструкції для застосування цисплатину та оксаліплатину. Загальна рекомендована тривалість ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії становить 6 місяців.

Дозу Кселоди® розраховують на площу поверхні тіла. У таблицях 1, 2 наведені розрахунки стандартної та зниженої дози (див. «Корекція дози у процесі лікування») для початкової дози Кселоди® 1250 мг/м² чи 1000 мг/м².

Таблиця 1
Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози Кселоди® 1250 мг/м²
залежно від площі поверхні тіла

Доза 1250 мг/м ² (2 рази на добу)					
	Повна доза 1250 мг/м ²	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 950 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 625 мг/м ²
Площа поверхні тіла, м ²	Доза на прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на прийом, мг	Доза на прийом, 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

Таблиця 2
Розрахунки стандартної та зниженої початкової дози Кселоди® 1000 мг/м²
залежно від площі поверхні тіла

	Доза 1000 мг/м ² (2 рази на добу)				
	Повна доза 1000 мг/м ²	Кількість таблеток 150 мг і/або 500 мг на кожен прийом (зранку і ввечері)		Знижена доза (75 %) 750 мг/м ²	Знижена доза (50 %) 500 мг/м ²
Площа поверхні тіла, м ²	Доза на прийом, мг	150 мг	500 мг	Доза на прийом, мг	Доза на прийом, 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

Корекція дози у процесі лікування

Загальні рекомендації

Явища токсичності при лікуванні Кселодою® можна усунути симптоматичною терапією і/або зміною дози Кселоди® (перервавши лікування чи зменшивши дозу препарату). Якщо дозу довелося зменшити, надалі її не збільшують.

При явищах токсичності, які, на думку лікаря, малоімовірно стануть серйозними чи будуть загрожувати життю, наприклад, алопеція, зміна смакових відчуттів, зміни нігтів, застосування препарату можна продовжувати в тій самій дозі, не перериваючи лікування та не зменшуючи дозу препарату.

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 не потрібно застосовувати додатково.

Гематологічна токсичність

Хворим із вихідним рівнем нейтрофілів <1,5 x 10⁹/л і/або тромбоцитів <100 x 10⁹/л не можна призначати терапію капецитабіном. Терапію слід призупинити, якщо під час незапланованого лабораторного дослідження виявлено зниження рівня нейтрофілів <1,0 x 10⁹/л або тромбоцитів <75 x 10⁹/л. Нижче наводяться рекомендації для зміни дози у випадку токсичних явищ відповідно до критеріїв ознак токсичності, що часто зустрічаються у клініці. Критерії розроблені Національним онкологічним інститутом Канади (NCIC CTC, версія 1).

Таблиця 3
Схема зниження дози Кселоди® (3-тижневий цикл або безперервне лікування)

Ступінь токсичності за даними NCIC	Зміни дози протягом курсу терапії	Корегування дози для наступного циклу (% початкової дози)
Ступінь I	Дозу не змінюють	Дозу не змінюють
Ступінь II		
– з першою появою ознак токсичності	Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	100 %
– з другою появою ознак токсичності		75 %
– з третьою появою ознак токсичності		50 %
– з четвертою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	не застосовується
Ступінь III		
– з першою появою ознак токсичності	Припинити терапію, доки ознаки токсичності не зменшаться до ступеня 0-1	75 %
– з другою появою ознак токсичності		50 %
– з третьою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	не застосовується
Ступінь IV		
– 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 %
– з другою появою ознак токсичності	Відмінити препарат	не застосовується

Зміна дози у випадку виникнення явищ токсичності при застосуванні капецитабіну протягом 3-тижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при застосуванні Кселоди® протягом 3-тижневого циклу у комбінації з іншими лікарськими засобами необхідно проводити відповідно до таблиці 3 для капецитабіну та відповідно до інструкцій для медичного застосування інших лікарських засобів. На початку курсу лікування при необхідності відстрочення терапії Кселодою® чи іншим лікарським засобом слід відстрочити також призначення інших препаратів до періоду можливості призначення всіх компонентів схеми.

При виникненні токсичних явищ під час лікування, які, на думку лікаря, не пов'язані із застосуванням капецитабіну, терапію Кселодою® необхідно продовжувати та провести корекцію дози інших лікарських засобів-компонентів схеми відповідно до інструкцій для медичного застосування.

У разі необхідності відміни інших лікарських засобів-компонентів схеми лікування Кселодою® можна продовжити при досягненні необхідних умов для повторного призначення Кселоди®.

Указані рекомендації стосуються всіх показань для застосування та всіх груп пацієнтів.

Зміна дози при виникненні явищ токсичності при безперервному режимі застосування капецитабіну у комбінації з іншими лікарськими засобами

Зміну дози при виникненні явищ токсичності при безперервному режимі застосування Кселоди® у комбінації з іншими лікарськими засобами необхідно проводити відповідно до таблиці 3 для капецитабіну та відповідно до інструкцій для медичного застосування інших лікарських засобів.

Корекція дози в особливих випадках

Хворі з порушеннями функції печінки

Даних з безпеки та ефективності у пацієнтів з порушенням функції печінки недостатньо для надання рекомендацій з корекції дози. Немає інформації про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту.

Хворі з порушеннями функції нирок

Капецитабін протипоказаний хворим з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв за Кокрофтом-Голтом на початковому рівні). Частота виникнення побічних реакцій III або IV ступеня у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв на початковому рівні) підвищується порівняно з таким у загальній популяції. Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю рекомендовано зменшити початкову дозу до 75 % від стандартної (1250 мг/м²). Для хворих з вихідною помірною нирковою недостатністю зниження початкової дози 1000 мг/м² не потрібне. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 51-80 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Рекомендується етельний моніторинг та негайне переривання лікування при виникненні побічних явищ 2, 3 або 4 ступенів, а також, подальше коригування дози відповідно до таблиці 3. При зниженні рівня креатиніну менше 30 мл/хв лікування Кселодою® необхідно припинити. Рекомендації щодо корекції дози при помірній нирковій недостатності однакові як при монотерапії капецитабіном, так і при комбінованій терапії.

Хворі літнього віку

Коригування початкової дози при монотерапії капецитабіном не потрібне. Проте у хворих ≥ 60 років явища III та IV ступенів токсичності розвивалися частіше, ніж у молодших пацієнтів.

Рекомендується ретельний моніторинг стану хворих ≥ 60 років. При застосуванні Кселоди® в комбінації з іншими лікарськими засобами у хворих літнього віку (≥ 65 років) відзначалася більша частота небажаних ефектів III та IV ступенів токсичності, які призвели до відміни лікування, порівняно з хворими молодшого віку.

При лікуванні Кселодою® у комбінації з доцетакселом у хворих віком понад 60 років відзначалося збільшення частоти небажаних ефектів III та IV 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). При відсутності явищ токсичності при лікуванні пацієнтів ≥ 60 років зниженою початковою дозою капецитабіну у комбінації з доцетакселем, дозу капецитабіну можна поступово збільшити до 1250 мг/м² двічі на добу.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки Кселоди® базується на основі даних більше 3000 пацієнтів, які отримували лікування Кселодою® в режимі монотерапії чи в комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування. Профіль безпеки монотерапії Кселодою® при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та раку ободової кишки в ад'ювантній терапії є порівнянним.

Найбільш частими і/або клінічно значимими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підшовний синдром (долонно-підшовна еритродизестезія), слабкість, астения, анорексія, кардіотоксичність, прогресування порушення ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю, тромбоз/емболія.

Побічні реакції, які, на думку дослідника, розглядались як можливо, ймовірно чи віддалено пов'язані із застосуванням Кселоди®, були отримані у клінічних дослідженнях монотерапії Кселодою® та в клінічних дослідженнях застосування Кселоди® у комбінації з різними схемами хіміотерапії для різних показань для застосування.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкі ($< 1/10000$). У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості.

Монотерапія Кселодою®

Нижче наведені побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном, на основі об'єднаного аналізу даних безпеки, одержаних із трьох основних досліджень за участю 1900 пацієнтів (M66001, SO14695 та SO14796). Побічні реакції внесені у відповідну групу за частотою згідно із загальною частотою в об'єднаному аналізі.

Інфекції та інвазії: часті – герпес (вірусна інфекція), назофарингіт, інфекції нижніх дихальних шляхів; нечасті – сепсис, інфекції сечових шляхів, целюліт (запалення пухкої клітковини), тонзиліт, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, грип, гастроентерит, грибова інфекція, інфекція, абсцес зубів.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення: нечасті – ліпома.

З боку системи крові та лімфатичної системи: часті – анемія, нейтропенія; нечасті – фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО)/подовження протромбінового часу.

З боку імунної системи: нечасті – реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часті – анорексія; часті – дегідратація, зменшення маси тіла; нечасті – цукровий діабет, гіпокаліємія, розлади апетиту, знижене харчування, гіпертригліцеридемія.

Психічні розлади: часті – безсоння, депресія; нечасті – сплутаність свідомості, гострий тривожний стан з реакцією паніки, депресивний настрій, зниження лібідо.

Неврологічні розлади: часті – головний біль, загальмованість, запаморочення, парестезії, спотворення смаку; нечасті – афазія, порушення пам'яті, атаксія, синкопе, розлади балансу, чутливі розлади, периферична нейропатія.

З боку органів зору: часті – слъозоточивість, кон'юнктивіт, подразнення органів зору; нечасті – зниження гостроти зору, диплопія.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: нечасті – запаморочення, біль у вухах.

Кардіальні порушення: нечасті – нестабільна стенокардія, стенокардія, ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, синусова тахікардія, відчуття серцебиття. *Судинні розлади:* часті – тромбофлебіт; нечасті – тромбоз глибоких вен, артеріальна гіпертензія, петехії, артеріальна гіпотензія, приливи, периферичне відчуття холоду.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – задишка, носові кровотечі, кашель, ринорея; нечасті – легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – діарея, блювання, нудота, стоматит, біль у животі; часті – шлунково-кишкові кровотечі, запори, біль у верхніх відділах живота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті; нечасті – кишкова непрохідність, асцит, ентерит, гастрит, дисфагія, біль у нижніх відділах живота, езофагіт, абдомінальний дискомфорт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, коліт, кров у фекаліях.

З боку гепатобіліарної системи: часті – гіпербілірубінемія, відхилення рівня функціональних печінкових тестів; нечасті – жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – долонно-підшовний синдром; часті – висипання, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, гіперпигментація шкіри, макулярне висипання, злущення шкіри, дерматит, порушення пігментації, порушення з боку нігтів; нечасті – утворення пухирів та виразок на шкірі, висипання, кропив'янка, реакції фоточутливості, еритема долонь, набряк обличчя, пурпура, зворотний променевий синдром.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часті – біль у кінцівках, біль у спині, артралгія; нечасті – набряк суглобів, біль у кістках, біль обличчя, ригідність опорно-рухової системи, слабкість у м'язах.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасті – гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, ніктурія, підвищення рівня креатиніну крові.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – вагінальні кровотечі.

Загальні розлади: дуже часті – слабкість, астенія; часті – підвищення температури, периферичні набряки, нездужання, біль у грудній клітці; нечасті – набряк, лихоманка, грипоподібні симптоми, озноб, підвищення температури.

У даному контексті під «часті побічні реакції» у підрозділі «Монотерапія Кселодою®» вказані тяжкі побічні реакції і/або побічні реакції, що загрожують життю (3-4 ступеня), або медично значущі побічні реакції.

Комбінована терапія

Нижче наведені побічні реакції, зареєстровані при застосуванні Кселоди® у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях до застосування на основі даних з безпеки від більш ніж 3000 пацієнтів, додатково до вже зареєстрованих при монотерапії і/або спостерігалися з вищою частотою у будь-якому з основних клінічних досліджень.

Деякі побічні реакції часто спостерігаються при хіміотерапії (наприклад, периферична чутлива нейропатія при застосуванні доцетакселу чи оксаліплатину, реакції підвищеної чутливості при застосуванні бевацизумабу). Однак не можна виключити посилення вказаних побічних явищ при застосуванні Кселоди®.

Інфекції та інвазії: часті – оперізувальний лишай, інфекції сечовивідних шляхів, кандидоз ротової порожнини, інфекції верхніх дихальних шляхів, риніт, грип, інфекції*, герпес ротової порожнини.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часті – нейтропенія*, лейкопенія*, нейтропенічна гарячка*, тромбоцитопенія*, анемія*; часті – пригнічення кісткового мозку, фебрильна нейтропенія*.

З боку імунної системи: часті – реакції підвищеної чутливості.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часті – зниження апетиту; часті – гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, гіперглікемія.

Психічні розлади: часті – розлади сну, неспокій.

Неврологічні розлади: дуже часті – парестезії та дизестезії, периферична нейропатія, периферична чутлива нейропатія, спотворення смаку, головний біль; часті – нейротоксичність, тремор, невралгія, реакції підвищеної чутливості, гіпестезія.

З боку органів зору: дуже часті – слъозоточивість; часті – порушення зору, сухість в очах, біль в очах, порушення зору, розпливчатий зір.

З боку органів слуху та лабіринту вуха: часті – дзвін у вухах, зниження слуху.

Кардіальні порушення: часті – фібриляція передсердь, ішемія/інфаркт міокарда.

Судинні розлади: дуже часті – набряки нижніх кінцівок, артеріальна гіпертензія, тромбоз/емболія*; часті – припливи, артеріальна гіпотензія, гіпертензивний криз, гіперемія, флебіт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часті – ангіна, дизестезія глотки; часті – гикавка, фаринголарингеальний біль, дисфонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – запор, диспепсія; часті – кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виразки слизової оболонки ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижніх відділах живота, дизестезії ротової порожнини, парестезії ротової порожнини, гіпестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі.

З боку гепатобіліарної системи: часті – відхилення рівня функціональних печінкових тестів.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часті – алопеція, порушення з боку нігтів; часті – гіпергідроз, еритематозні висипання, кропив'янка, нічна підвищена пітливість.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже часті – артралгії, міалгії, біль у кінцівках; часті – біль у щелепах, м'язові спазми, тризм, слабкість у м'язах.

З боку нирок та сечовидільної системи: часті – гематурія, протейнурія, зниження кліренсу креатиніну нирками, дизурія.

Загальні розлади: дуже часті – підвищення температури тіла, слабкість, загальмованість*, чутливість до підвищеної температури, астения; часті – запалення слизових оболонок, біль у кінцівках, больові відчуття, озноб, біль у грудній клітці, грипоподібні симптоми, гарячка*, інфузійні реакції, реакції у місці введення, біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції.

Пошкодження (травми, рани), отруєння: часті – забій.

Частота включає всі ступені тяжкості, за винятком побічних реакцій, відзначених знаком «», що включали лише побічні реакції III-IV ступеня.

Досвід постмаркетингового застосування

З боку органів зору: рідко – стеноз слізної протоки, розлади рогівки, кератит, точковий кератит.

Кардіальні порушення: рідко – фібриляція шлуночків, подовження інтервалу QT, піруетна шлуночкова тахікардія, брадикардія, вазоспазм.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – печінкова недостатність та холестатичний гепатит.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: рідко – шкірний червоний вовчак; дуже рідко – тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення.

Окремі побічні реакції

Долонно-підшовний синдром

При застосуванні капецитабіну у дозі 1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості в дослідженнях монотерапії (ад'ювантної терапії раку ободової кишки, лікування метастазуючого колоректального раку, лікування раку молочної залози) реєструвався у 53-60 % пацієнтів та у 63 % хворих із метастазуючим раком молочної залози у групі лікування капецитабіном /доцетакселом. При застосуванні капецитабіну в дозі 1000 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшою тижневою перервою долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості спостерігався у 22-30 % хворих, які отримували комбіноване лікування з капецитабіном.

Метааналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів 14 клінічних досліджень продемонстрував, що долонно-підшовний синдром усіх ступенів тяжкості при застосуванні капецитабіну у режимі монотерапії або комбінованого лікування з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування (рак ободової кишки, колоректальний рак, рак шлунка, рак молочної залози) виникав у 43 % (2066) хворих у середньому через 239 днів після початку лікування капецитабіном (95 % ДІ 201-288). З підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані наступні коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг), збільшення відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування, збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать, добрий початковий загальний статус пацієнта (0 проти ≥ 1).

Діарея

Виникнення діареї під час лікування Кселодою® спостерігали у майже 50 % хворих. За результатами мета-аналізу даних від більш ніж 4700 пацієнтів 14 клінічних досліджень, з підвищеним ризиком розвитку діареї при всіх досліджених комбінаціях статистично достовірно були пов'язані наступні коваріанти: збільшення початкової дози капецитабіну (у грамах), збільшення тривалості лікування (тижні), збільшення віку пацієнта (приріст на 10 років), жіноча стать. Зі зниженням ризику розвитку діареї статистично достовірно були пов'язані наступні коваріанти: зростання кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг) та відносної інтенсивності дози у перші 6 тижнів лікування.

Кардіотоксичність

Окрім вказаних кардіальних побічних реакцій, були зареєстровані наступні побічні реакції з частотою менше 0,1 % при монотерапії капецитабіном на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки 949 пацієнтів 7 клінічних досліджень (2 – фази III і 5 – фази II при метастатичному колоректальному раку та метастатичному раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, шлуночкові екстрасистоли, раптова смерть.

Енцефалопатія

Окрім указаних побічних реакцій, монотерапія Кселодою® на основі об'єднаного аналізу даних з безпеки 7 клінічних досліджень асоціювалась із виникненням енцефалопатії з частотою менше 0,1 %.

Побічні реакції в особливих групах пацієнтів

Хворі літнього віку: у пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували монотерапію Кселодою® та комбіноване лікування Кселодою® та доцетакселом, спостерігався підвищений ризик частоти виникнення побічних реакцій III та IV ступеня та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням, порівняно з пацієнтами віком < 60 років. У більшості пацієнтів віком ≥ 60 років, які отримували комбіноване лікування Кселодою® та доцетакселом, спостерігалось більш раннє припинення лікування у результаті побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком < 60 років. Мета-аналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів 14 клінічних досліджень продемонстрував, що у дослідженнях усіх комбінацій з віком (збільшення віку на 10 років) спостерігали статистично достовірне збільшення ризику розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниження ризику розвитку нейтропенії.

Стать

Метааналіз даних від більш ніж 4700 пацієнтів 14 клінічних досліджень при об'єднанні даних усіх досліджень продемонстрував, що жіноча стать статистично достовірно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому та діареї, а також зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Хворі з порушенням функції нирок

У хворих з порушенням функції нирок до початку лікування, які отримували монотерапію Кселодою® (з приводу колоректального раку), спостерігалось підвищення частоти побічних реакцій III і IV ступеня, пов'язаних із лікуванням, порівняно з хворими з нормальною функцією нирок (36 % – у хворих без порушення функції нирок (N=268), 41 % – у хворих з нирковою недостатністю легкого ступеня (N=257) та 54 % – у хворих з помірною нирковою недостатністю (N=59)). У хворих з помірною нирковою недостатністю частіше виникала необхідність у зниженні дози (44 %) порівняно з 33 % та 32 % хворих без ниркової недостатності та нирковою недостатністю легкого ступеня відповідно, та частіше спостерігалась передчасна відміна лікування (у 21 % хворих під час перших двох курсів) порівняно з 5 % та 8 % у хворих з відсутністю порушення функції нирок та нирковою недостатністю легкого ступеня.

Передозування. Симптоми гострого передозування: нудота, блювання, діарея, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечі, а також пригнічення кісткового мозку. Лікування повинно включати стандартні терапевтичні та підтримуючі заходи з метою корекції клінічних проявів та запобігання можливих ускладнень.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам репродуктивного віку слід порадити запобігати вагітності протягом лікування капецитабіном. При настанні вагітності протягом лікування слід роз'яснити пацієнтці потенційний негативний вплив на плід. Слід застосовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування.

Вагітність

Застосування Кселоди® у вагітних не вивчалось, однак можна припустити, що застосування Кселоди® може бути шкідливим для плода при застосуванні вагітним. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин капецитабін спричиняв ембріолетальність та тератогенність, які є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. У період вагітності застосовувати Кселоду® не слід.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає Кселода® у грудне молоко людини. У грудному молоці лактуючих мишей були виявлені значні кількості капецитабіну та його метаболітів. Тому при лікуванні Кселодою® не рекомендується немовлят годувати груддю.

Фертильність

Відсутні дані про вплив Кселоди® на фертильність. У базові дослідження застосування Кселоди® були включені тільки ті жінки репродуктивного віку та чоловіки, які погоджувалися застосовувати прийнятні методи контролю народжуваності для запобігання вагітності протягом дослідження та відповідний термін потому. У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність.

Діти.

Безпека і ефективність Кселоди® у дітей не вивчалися.

Особливі заходи безпеки.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності. Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Особливості застосування.

Токсична дія, що залежить від дози: діарея, біль у животі, нудота, стоматит, долонно-підшовний синдром (долонно-підшовні шкірні реакції, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість небажаних ефектів оборотні і не потребують повної відміни препарату, хоча може виникнути необхідність в корекції дози або тимчасовій відміні препарату.

Діарея: хворих з тяжкою діареєю слід ретельно спостерігати, проводячи їм регідратацію і відновлення втрати електролітів при дегідратації. Можуть бути призначені стандартні протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід). Діарея II ступеня за критеріями Національного онкологічного інституту Канади (NCIC CTC, версія 2) визначається як збільшення кількості дефекацій до 4-6 разів на добу чи дефекації вночі; діарея III ступеня – як збільшення кількості дефекацій до 7-9 разів на добу чи нетримання калу і мальабсорбція. Діарея IV ступеня визначається як збільшення кількості дефекацій ≥ 10 /добу або масивна діарея з домішками крові, або необхідність призначення парентеральних вливань. При необхідності дозу препарату слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дегідратація: необхідно попереджувати розвиток дегідратації та здійснювати корекцію дегідратації у разі її виникнення. Дегідратація може швидко розвинути у хворих з анорексією, астеною, нудотою, блюванням чи діареєю. При появі дегідратації II ступеня (або вище) лікування Кселодою® необхідно негайно припинити та провести корекцію дегідратації. Відновлення лікування можливе при адекватній корекції дегідратації та корекції /контролі причин преципітації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Корекція дози у разі виникнення преципітуючих побічних явищ проводиться у разі необхідності.

Долонно-підшовний синдром (синоніми – долонно-підшовні шкірні реакції або долонно-підшовна еритродизестезія, або периферична еритема, спричинена хіміотерапією):

Долонно-підшовний синдром I ступеня не порушує щоденної активності хворого і проявляється онімінням, парестезіями, дизестезіями, поколюванням, безболісним набряком або почервонінням долонь і/або підшов і/або дискомфортом.

Долонно-підшовний синдром II ступеня проявляється болісним почервонінням і набряками кисті рук і/або підшов; викликаний цими проявами дискомфорт порушує щоденну активність хворого.

Долонно-підшовний синдром III ступеня визначається як волога десквамація, утворення виразок, поява пухирів і гострий біль долонь і/або підшов, і/або тяжкий дискомфорт, що не дає можливості пацієнтам працювати або виконувати дії повсякденної діяльності.

У випадках появи долонно-підшовного синдрому II або III ступеня прийом капецитабіну слід припинити до зникнення симптомів або їх зменшення до I ступеня; при наступній появі синдрому III ступеня дозу капецитабіну потрібно зменшити. Хворим, які одночасно отримують Кселоду® і цисплатин, застосування вітаміну B₆ (піридоксин) не рекомендується з метою симптоматичного чи вторинного профілактичного лікування долонно-підшовного синдрому, оскільки опубліковані дані свідчать, що це може призвести до зниження ефективності цисплатину. Існує ряд доказів, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували препарат Кселода®.

Кардіотоксичність: спектр кардіотоксичності при лікуванні капецитабіном аналогічний такому при застосуванні інших фторпіримідинів і включає інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть, зупинку серця, серцеву недостатність і зміни ЕКГ (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні ефекти частіше характерні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При застосуванні Кселоди® повідомляється про випадки серцевих аритмій (включаючи фібриляцію шлуночків, піруетну шлуночкову тахікардію, брадикардію), стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, кардіоміопатії. При призначенні Кселоди® пацієнтам із клінічно значущим захворюванням серця, аритміями і стенокардією необхідно виявляти обережність.

Гіпо- чи гіперкальціємія: під час лікування Кселодою® повідомлялося про гіпо- чи гіперкальціємію.

Захворювання центральної чи периферичної нервової системи: при призначенні Кселоди® пацієнтам із захворюванням центральної чи периферичної нервової системи, наприклад, метастазами в головний мозок чи невропатією, необхідно виявляти обережність.

Цукровий діабет або порушення рівня електролітів: при призначенні Кселоди® пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням рівня електролітів необхідно виявляти обережність, оскільки застосування капецитабіну може призводити до погіршення їх перебігу.

Антикоагулянти – похідні кумарину: у дослідженні взаємодії з одноразовим застосуванням варфарину спостерігалось суттєве збільшення середньої величини площі під кривою «концентрація-час» (AUC) S-варфарину (на 57 %), що свідчить про наявність взаємодії, вірогідно, в результаті пригнічення капецитабіном цитохрому P450 2C9 ізоферменту. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (міжнародне нормалізоване співвідношення чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

Порушення функції печінки: у зв'язку з відсутністю даних з безпеки та ефективності у хворих з порушенням функції печінки застосування Кселоди® необхідно ретельно моніторувати у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості, незалежно від наявності чи відсутності метастазів у печінку. Якщо в результаті лікування капецитабіном спостерігається гіпербілірубінемія, що перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази, або підвищується активність печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) більше ніж у 2,5 рази порівняно з верхньою межею норми, застосування капецитабіну слід зупинити. Лікування капецитабіном як монотерапії можна відновити при зниженні рівня білірубіну і активності печінкових трансаміназ нижче за вказані межі.

Порушення функції нирок: частота виникнення побічних реакцій III та IV ступеня у хворих з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 30-50 мл/хв) підвищена порівняно з такою в загальній групі пацієнтів.

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД): іноді внаслідок дефіциту активності ДПД спостерігалася неочікувана тяжка токсичність (наприклад стоматит, діарея, нейтропенія та нейротоксичність), пов'язана з 5-фторурацилом (5-ФУ). Не можна виключити зв'язок між зниженням рівнів ДПД та підвищенням потенційно летальних токсичних ефектів 5-ФУ.

Пацієнтів з відомим дефіцитом ДПД не слід лікувати капецитабіном. У пацієнтів з нерозпізнаним дефіцитом ДПД, яких лікували капецитабіном, можуть спостерігатися прояви загрозливої для життя токсичності, подібні до гострого передозування (див. розділ «Передозування»). У разі гострої токсичності II-IV ступеня лікування слід негайно відмінити до вирішення ситуації, що виникла. Слід розглянути питання про остаточну відміну лікування, базуючись на клінічній оцінці виникнення, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

Офтальмологічні ускладнення: стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо офтальмологічних ускладнень, таких як кератит або порушення з боку рогової оболонки, особливо при наявності порушень з боку органів зору в анамнезі. При клінічній необхідності слід розпочати лікування порушень зору.

Тяжкі шкірні реакції: лікування Кселодою® може спричинити тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Слід остаточно припинити застосування Кселоди® у пацієнтів, у яких розвинулися тяжкі шкірні реакції протягом застосування препарату. Оскільки препарат, як допоміжну речовину, містить безводну лактозу, пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа, порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати Кселоду®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати зі складними механізмами. Кселода® може спричинити запаморочення, слабкість і нудоту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії були виконані лише у дорослих пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Антикоагулянти кумаринового ряду. Капецитабін посилює ефекти непрямих антикоагулянтів (варфарин і фенпрокумон), що може призвести до порушення показників згортання і виникнення кровотеч через декілька днів або місяців від початку терапії капецитабіном, і в окремих випадках – протягом одного місяця після закінчення лікування Кселодою®. У клінічному фармакокінетичному дослідженні взаємодії після одноразового введення S-варфарину в дозі 20 мг лікування Кселодою® призводило до збільшення AUC варфарину на 57 % і МНО на 91 %. Оскільки метаболізм R-варфарину не порушувався, вказане свідчить, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9 та не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. У хворих, які одночасно приймають капецитабін і пероральні антикоагулянти – похідні кумарину, необхідно проводити детальний моніторинг показників згортання крові (МНО чи протромбіновий час) і підбирати дозу антикоагулянта.

Субстрати цитохрому P450 2C9. Дослідження щодо взаємодії капецитабіну та інших препаратів, що метаболізуються ізоферментом 2C9 системи цитохрому P450, за винятком варфарину, не проводились. Необхідно з обережністю призначати капецитабін із цими препаратами (наприклад, фенітоїном). **Фенітоїн.** При одночасному застосуванні Кселоди® та фенітоїну повідомлялися окремі випадки підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові, що супроводжувалися виникненням симптомів інтоксикації фенітоїном. У хворих, які приймають капецитабін одночасно з фенітоїном, рекомендується регулярно контролювати концентрацію фенітоїну у плазмі.

Фолінова кислота/фолієва кислота. Фолінова кислота суттєво не впливає на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Однак фолінова кислота впливає на фармакодинаміку Кселоди®, що може призвести до збільшення токсичності капецитабіну: максимальна переносима доза Кселоди® в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, а при комбінованому застосуванні з фоліновою кислотою (30 мг перорально двічі на день) – лише 2000 мг/м² на добу. Підвищена токсичність може мати місце при переході з 5-FU/LV на схему лікування капецитабіном. Це також може спостерігатися при застосуванні фолієвої кислоти з метою усунення дефіциту фолієвої кислоти через схожість між фоліновою та фолієвою кислотами.

Соривудин і його аналоги. В літературі описана клінічно значуща взаємодія між соривудином та 5-ФУ в результаті пригнічення дигідропіримідиндегідрогенази соривудином. Така взаємодія потенційно може призвести до летального посилення токсичності фторпіримідинів. Тому Кселоду® не можна одночасно застосовувати із соривудином або його структурними аналогами на зразок бривудину (див. розділ «Протипоказання»). Період між початком лікування Кселодою® та закінченням лікування соривудином або його структурними аналогами має становити щонайменше 4 тижні.

Антациди. Вивчався вплив антацидів, що містять алюмінію та магнію гідроксид, на фармакокінетику Кселоди®. Антациди, що містять алюмінію та магнію гідроксид, незначно підвищують концентрації капецитабіну і одного метаболіту (5'-ДФЦР) в плазмі; на три основних метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУі ФБА) капецитабіну вони не впливають.

Алопуринол: спостерігалася взаємодія між алопуринолом та 5-фторурацилом з можливим зниженням ефективності 5-фторурацилу. У зв'язку з цим слід уникати одночасного застосування Кселоди® та алопуринолу.

Інтерферон альфа: максимальна переносима доза Кселоди® становить 2000 мг/м² на добу при комбінованому застосуванні з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО/м² на добу) порівняно з 3000 мг/м² на добу при застосуванні Кселоди® в режимі монотерапії.

Променева терапія: максимальна переносима доза Кселоди® в режимі монотерапії при переривчастій схемі дозування становить 3000 мг/м² на добу, при комбінованому застосуванні з променевою терапією раку прямої кишки – 2000 мг/м² на добу при безперервному курсі променевої терапії чи щоденному 6-тижневому курсі променевої терапії у період з понеділка по п'ятницю.

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

Бевацизумаб. Не відзначено клінічно значущої дії бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну і його метаболітів присутності за наявності оксаліплатину.

Взаємодія лікарський засіб – їжа

У всіх клінічних дослідженнях пацієнти були проінструктовані про прийом Кселоди® протягом 30 хв після вживання їжі. Оскільки наявні дані щодо безпеки та ефективності базуються на застосуванні Кселоди® з їжею, рекомендується приймати Кселоду® з їжею. Прийом Кселоди з їжею призводить до сповільнення швидкості всмоктування капецитабіну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Капецитабін – нецитотоксичне похідне фторпіримідину карбамату, пероральний попередник цитотоксичної сполуки – 5-фторурацилу (5-ФУ). Капецитабін активують декілька ферментних етапів. Фінальне перетворення до 5-ФУ відбувається під дією тимідинфосфорилази у тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму, проте як правило на низькому рівні. На моделях ракових ксенотрансплантатів людини капецитабін продемонстрував синергічний ефект у комбінації з доцетакселем, що може бути пов'язано з підвищенням активності тимідинфосфорилази доцетакселем. Докази свідчать, що метаболізм 5-ФУ анаболічним шляхом блокує реакцію метилювання дезоксиридинової кислоти до тимідилової кислоти, таким чином перешкоджаючи синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Вбудовування 5-ФУ також пригнічує синтез РНК та протеїнів. Оскільки ДНК та РНК необхідні для ділення та росту клітин, 5-ФУ може спричиняти дефіцит тимідину, що сприяє незбалансованому росту та загибелі клітин. Впливи на ДНК та РНК більш виражені у клітинах з більш інтенсивною проліферацією, і з вищим рівнем метаболізму 5-ФУ.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика капецитабіну була визначена в діапазоні доз 502-3514 мг/м²/добу. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидефторцитидину (5'-ДФЦТ) та 5'-дезоксидефторуридину (5'-ДФУР) на день 1 і 14 були подібними. На день 14, АUC 5-ФУ була на 30-35 % вище. Зниження дози капецитабіну призводило до зниження експозиції 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, внаслідок нелінійної фармакокінетики активного метаболіту.

Всмоктування

Після перорального прийому капецитабін швидко та повністю всмоктується, після чого проходить його біотрансформація в метаболіти 5'-дезоксидефторуридину та 5'-дезоксидефторцитидину.

фторцитидин (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_{max} капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ становили відповідно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 мкг/мл. Час досягнення максимальної концентрації T_{max} 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.

Розподіл

Дослідження плазми людини *in vitro* продемонстрували, що 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 у печінці під дією карбоксилестерази до метаболіту 5'-ДФЦТ, який потім трансформується в 5'-ДФУР під дією цитидиндезамінази, що знаходиться, в основному, у печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР відбувається за рахунок тимідинфосфорилази.

Ферменти, залучені у каталітичну активацію, знаходяться як у пухлинних тканинах, так і в нормальних тканинах, але зазвичай на нижчому рівні.

Подальша ферментна біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих концентрацій у пухлинних тканинах. У випадку колоректальних пухлин значна частина 5-ФУ локалізується в стромальних клітинах пухлини. Після перорального застосування капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до концентрації у прилеглих тканинах становила 3,2 (діапазон від 0,9 до 8,0). Відношення концентрації 5-ФУ у пухлині до концентрації у плазмі крові становило 21,4 (діапазон від 3,9 до 59,9, N=8), в той час як відношення концентрації у здорових тканинах до концентрації у плазмі крові становило 8,9 (діапазон від 3,0 до 25,8, N=8). При вимірюванні, активність тимідинфосфорилази була у 4 рази вища у первинній колоректальній пухлині порівняно з прилеглими нормальними тканинами. За даними імуногістохімічних досліджень більша частина тимідинфосфорилази локалізується у стромальних клітинах пухлини.

Потім 5-ФУ катаболізується дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) з утворенням менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (ФУН₂). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуейдопропіонової кислоти (ФУПК). Кінцевою реакцією є розщеплення β-урейдопропіоназою ФУПК до α-фтор-β-аланіну (ФБАЛ), що виявляється в сечі. Активність дигідропіримідиндегідрогенази обмежує швидкість реакції. Дефіцит ДПД може призвести до зростання токсичності капецитабіну.

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 години.

Капецитабін та метаболіти капецитабіну в основному виводяться із сечею. Екскреція із сечею – 95,5 %, з калом – 2,6 %. Основним метаболітом у сечі є ФБАЛ, який становить 57 % від прийнятої дози. Приблизно 3 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому стані.

Комбінована терапія

У дослідженнях фази I не було виявлено впливу Кселоди® на фармакокінетику доцетакселу та паклітакселу (C_{max} та AUC) та впливу доцетакселу та паклітакселу на фармакокінетику Кселоди® та 5'-ДФУР.

Фармакокінетика в особливих клінічних групах

Популяційний фармакокінетичний аналіз був виконаний після лікування капецитабіном у дозі 1250 мг/м² двічі на добу 505 пацієнтів з колоректальним раком. Стать, наявність чи відсутність метастазів у печінку до початку лікування, індекс загального стану пацієнта за Карновськи, концентрація загального білірубину, сироваткового альбуміну, активність АЛТ і АСТ не мали достовірного впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР, 5-ФУ і ФБАЛ.

Хворі з метастатичним ураженням печінки. Згідно даних фармакокінетичних досліджень у хворих із легким і помірним ступенем порушення функції печінки, обумовленим метастазами, біодоступність капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з пацієнтами без порушень функції печінки. Дані з фармакокінетики у хворих з тяжким порушенням функції печінки відсутні.

Хворі з порушенням функції нирок. При різному ступені (від легкого до тяжкого) ниркової недостатності в онкохворих фармакокінетика незміненого препарату і 5-ФУ не залежить 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.

Літній вік. Базуючись на даних популяційного фармакокінетичного аналізу, який включав пацієнтів широкого вікового діапазону (27-86 років), з яких 234 пацієнти (46 %) були віком 65 років і старше, вік не впливає на фармакокінетику 5'-ДФУР і 5-ФУ. АUC ФБАЛ збільшується з віком (збільшення віку на 20 % супроводжувалося збільшенням АUC ФБАЛ на 15 %), що, імовірно, зумовлено зміною функції нирок.

Етнічні фактори. Після перорального застосування 825 мг/м² капецитабіну двічі на добу протягом 14 днів у пацієнтів японської національності (N=18) C_{max} капецитабіну була нижчою на 36 %, а АUC – на 24 % порівняно з пацієнтами європеоїдної раси (N=22). Пацієнти японської національності також мали на 25 % нижчу C_{max} і на 34 % нижчу АUC ФБАЛ порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Клінічна значимість цієї різниці невідома. Не спостерігається суттєвої різниці в експозиції інших метаболітів (5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР і 5-ФУ).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 150 мг довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, світло-персикового кольору, з одного боку гравіювання «XELODA», з іншого – «150»;

таблетки по 500 мг довгастої форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, персикового кольору, з одного боку гравіювання «XELODA», з іншого – «500».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток по 150 мг або по 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.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія;

Продуктос Рош С.А. де С.В., Мексика

Місцезнаходження.

Віа Ісідро Фабела, Норте 1536-В, СР 50030 Кол. Парк Індустріал, Толука, шт. Мексика, Мексика;

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія