

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 30 » мая 2022г.

ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КСЕЛОДА®

Торговое наименование
Кселода®

Международное непатентованное или группировочное наименование
Капецитабин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг содержит:

действующее вещество: капецитабин – 150 мг;

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

оболочка – 8.5 мг (гипромеллоза (6 мПа.с) – 3.269 мг, тальк – 2.658 мг, титана диоксид (E171) – 2.530 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.021 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.021 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry® Pink 03A14309 идентичного состава.

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

действующее вещество: капецитабин – 500 мг;

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

оболочка – 18.0 мг (гипромеллоза (6 мПа.с) – 6.923 мг, тальк – 5.539 мг, титана диоксид (E171) – 5.269 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.135 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.135 мг); может использоваться коммерчески доступная смесь для нанесения пленочной оболочки Opadry® Pink 03A14380 идентичного состава.

Описание

Таблетки 150 мг: двояковыпуклые, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-персикового (светло-молочно-розового) цвета, с гравировкой «XELODA» на одной стороне таблетки и «150» на другой стороне таблетки.

Таблетки 500 мг: двояковыпуклые, продолговатой формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой персикового (молочно-розового) цвета, с гравировкой «XELODA» на одной стороне таблетки и «500» на другой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01BC06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Капецитабин - производное фторпиримидина карбамата, пероральный цитостатик, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие.

In vitro капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* превращается во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.

Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие ФУ на здоровые ткани организма.

Последовательная ферментная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в тканях опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального назначения капецитабина пациентам с колоректальным раком (N=8) концентрация ФУ в ткани опухоли в 3.2 раза больше его концентрации в прилежащих здоровых тканях (диапазон от 0.9 до 8.0).

Соотношение концентраций ФУ в ткани опухоли и плазме – 21.4 (диапазон от 3.9 до 59.9), соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме – 8.9 (диапазон от 3.0 до 25.8). Активность тимидинфосфорилазы в первичной колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилежащих здоровых тканях.

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

Как здоровые, так и опухолевые клетки метаболизируют ФУ в 5-фтор-2-дезоксидифторуридинмонофосфат (ФДУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (ФУТФ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФДУМФ и фолатный кофактор N⁵⁻¹⁰-метилентетрагидрофолат связываются с тимидилатсинтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. Это связывание подавляет образование тимидилата из урацила. Тимидилат является необходимым предшественником тимидинтрифосфата, который, в свою очередь, крайне важен для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления.

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты 5'-дезоксидифторуридин (5'-ДФУР) и 5'-ДФУТ. Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой «концентрация-время» (AUC) 5'-ДФУР и следующего метаболита ФУ влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14-ый день максимальные концентрации в плазме (C_{max}) капецитабина, 5'-ДФУР, 5'-ДФУТ, ФУ и ФБАЛ составили соответственно: 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 и 5.46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) равнялось 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34 ч. AUC_{0-∞} составила 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3 мкг х ч/мл, соответственно.

Распределение (связывание с белками)

Исследование *in vitro* в плазме крови человека показало, что для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и ФУ связь с белками (главным образом, с альбумином) составляет 54%, 10%, 62% и 10%, соответственно.

Метаболизм

Первично метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-ДФЦТ, который затем трансформируется в 5'-ДФУР под действием цитидиндезаминазы, находящейся в основном в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы.

AUC для ФУ в плазме в 6-22 раза меньше, чем после внутривенного болюсного введения ФУ в дозе 600 мг/м². Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после преобразования в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов: дигидро-5-фторурацила (ФУН₂), 5-фторуреидопропионовой кислоты (ФУПК) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ); этот процесс происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

Выведение

Период полувыведения из организма (*t*_{1/2}) капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ составляет 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 и 3.23 часа, соответственно. Фармакокинетику капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м² в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР на 1-й и 14-й день были одинаковы. AUC ФУ увеличивалась к 14-ому дню на 30-35% и больше не возрастала (22-й день). В диапазоне терапевтических доз фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, носили дозозависимый характер.

После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом почками. Большая часть (95.5%) принятой дозы капецитабина выводится почками. Выведение с калом минимально (2.6%). Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, на который приходится 57% принятой дозы. Около 3% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Комбинированная терапия

Какого-либо воздействия капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (*C*_{max} и AUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-ДФУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени до начала лечения, индекс общего состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активность АСТ и АЛТ не оказывали статистически значимого эффекта на фармакокинетические свойства 5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ.

Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Результаты фармакокинетического исследования показывают, что при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизмененного препарата и ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5'-ДФУР – непосредственный предшественник ФУ (увеличение AUC на 35% при снижении КК на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении КК на 50%). ФБАЛ –

метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью; 5'-ДФУР – непосредственный предшественник ФУ.

Пациенты пожилого возраста

Возраст не влияет на фармакокинетику 5'-ДФУР и ФУ. AUC ФБАЛ увеличивалась с возрастом (увеличение возраста пациентов на 20% сопровождалось увеличением AUC ФБАЛ на 15%), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек.

Раса

Фармакокинетика капецитабина у пациентов негроидной расы не отличается от таковой у пациентов европеоидной расы.

Показания к применению

Рак молочной железы

- Комбинированная терапия с доцетакселом местнораспространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда.
- Монотерапия местнораспространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

Колоректальный рак

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

Рак желудка

- Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата в анамнезе.

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

Установленный полный дефицит активности ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы).

Одновременный прием соривудина или его структурных аналогов типа бривудина.

Тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения.

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

Исходное содержание нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.

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

Беременность.

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

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

С осторожностью

При ишемической болезни сердца (ИБС), аритмии и стенокардии в анамнезе, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, гипо- или гиперкальциемии, заболеваниях центральной и периферической нервной системы, сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, у пациентов с частичным дефицитом ДПД; при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся цитохромом P450C9 (фенитоин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение противопоказано.

Способ применения и дозы

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

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

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

Стандартный режим дозирования

Монотерапия

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы

По 1250 мг/м² 2 раза в сутки – утром и вечером (общая суточная доза 2500 мг/м²) в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Комбинированная терапия

Рак молочной железы

По 1250 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м² 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа.

Премедикация проводится перед введением доцетаксела в соответствии с инструкцией по его применению.

Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак желудка

В составе комбинированной терапии (за исключением терапии в комбинации с иринотеканом) доза препарата Кселода® составляет 800-1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или 625 мг/м² 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендованная доза препарата Кселода® составляет 800 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом. Добавление бевацизумаба к комбинированной терапии не влияет на начальную дозу препарата Кселода®.

Противорвотные средства и премедикация для обеспечения адекватной гидратации назначаются перед введением цисплатина и оксалиплатина согласно инструкциям по применению цисплатина и оксалиплатина при применении их в комбинации с препаратом Кселода®.

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

В комбинации с цисплатином

По 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м² 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 2 ч, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза препарата Кселода® назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день.

В комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом

По 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или с оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Кселода® назначается вечером в первый день цикла терапии, последняя – утром на 15 день. Бевацизумаб вводится в дозе 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м², в/в инфузия в течение 2 ч.

В комбинации с эпирубицином и препаратом на основе платины

По 625 мг/м² 2 раза в сутки в непрерывном режиме в комбинации с эпирубицином (50 мг/м² 1 раз в 3 недели, в/в болюсно, начиная с первого дня цикла) и препаратом на основе платины. Препарат на основе платины (цисплатин в дозе 60 мг/м² или оксалиплатин в дозе 130 мг/м²) должен быть введен в первый день цикла в виде в/в инфузии в течение 2 ч, далее 1 раз в 3 недели.

В комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом

Рекомендованная доза препарата Кселода[®] составляет 800 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом или с иринотеканом и бевацизумабом.

Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м² 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в первый день цикла.

Бевацизумаб вводится в дозе 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия начинается в первый день цикла.

Расчет дозы препарата

Доза препарата Кселода[®] рассчитывается исходя из площади поверхности тела пациента. Представленные ниже таблицы показывают примеры расчета стандартной и сниженной дозы препарата Кселода[®] для начальной дозы 1250 мг/м² или 1000 мг/м².

Таблица 1. Стандартная и сниженная дозы препарата Кселода[®] для начальной дозы 1250 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

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

Таблица 2. Стандартная и сниженная дозы препарата Кселода[®] для начальной дозы 1000 мг/м², рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела.

	Доза – по 1000 мг/м ² 2 раза в сутки			
	Полная доза 1000 мг/м ²	Число таблеток 150 мг и/или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Сниженная доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м ²
Площадь поверхности тела (м ²)	Доза прием (мг)	150 мг	500 мг	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м ²
≤1.26	1500	-	3	1150
1.27 – 1.38	1650	1	3	1300
1.39 – 1.52	1800	2	3	1450
1.53 – 1.66	2000	-	4	1500
1.67 – 1.78	2150	1	4	1650
1.79 – 1.92	2300	2	4	1800
1.93 – 2.06	2500	-	5	1950
2.07 – 2.18	2650	1	5	2000
≥2.19	2800	2	5	2150