

Площадь поверхности тела (м^2)	Доза на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на прием (мг)
≤ 1.26	1150	1	2	800	600
1.27 – 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 – 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 – 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 – 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 – 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 – 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 – 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2.19	2300	2	4	1750	1100

Коррекция дозы в ходе лечения

Общие рекомендации

Токсические проявления препарата Кселода® можно устраниТЬ симптоматической терапией и/или коррекцией дозы препарата (прервав лечение или уменьшив дозу препарата). Если дозу пришлось снизить, нельзя увеличивать ее впоследствии.

Если по оценке лечащего врача токсический эффект препарата Кселода® не носит серьезного или угрожающего жизни пациента характера, лечение может быть продолжено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

При токсичности 1-ой степени дозу не меняют. При токсичности 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом Кселода® следует прервать.

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

При развитии признаков токсичности 4-ой степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 1-ой степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от начальной. Пациент должен немедленно сообщить врачу о развившихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием препарата Кселода® при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата Кселода®, то эти дозы не восполняются.

Гематологическая токсичность

Не следует назначать терапию капецитабином пациентам, у которых начальный уровень нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или начальный уровень тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.

Следует прервать лечение капецитабином, если в ходе внеплановой оценки лабораторных показателей число нейтрофилов уменьшилось ниже $1.0 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов уменьшилось ниже $75 \times 10^9/\text{л}$ (гематологическая токсичность 3-ей или 4-ой степени).

В приведенной ниже таблице указаны рекомендации по изменению дозы препарата Кселода® в случае развития токсических явлений, связанных с его применением.

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Кселода®.

Степень токсичности NCIC*	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла терапии (% от начальной дозы)
Степень 1	Продолжать в той же дозе	Продолжать в той же дозе
Степень 2		
1-ое появление	Прервать терапию до разрешения до	100%

2-ое появление	степени 0 - 1	75%
3-е появление		50%
4-ое появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 3		
1-ое появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0 - 1	75%
2-ое появление		50%
3-е появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
Степень 4		
1-ое появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжать лечение, прервать терапию до разрешения до степени 0 - 1	50%
2-ое появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо

*В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института Канады (NCIC CTG, версия 1) или общими терминологическими критериями нежелательных явлений Программы по оценке противоопухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3). Критерии токсичности ладонно-подошвенного синдрома и гипербилирубинемии подробно описаны в разделе «Особые указания».

Общие рекомендации при комбинированной терапии

В случае возникновения явлений токсичности при проведении комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по коррекции дозы препарата Кселода®, указанных выше в таблице 3, и соответствующих рекомендаций в инструкциях по применению других препаратов.

В начале цикла терапии, если ожидается отсрочка с приемом препарата Кселода® или другого(-их) препарата(-ов), следует отложить прием всех препаратов до тех пор, пока не будут достигнуты условия для возобновления терапии всеми препаратами.

Если во время проведения цикла комбинированной терапии явления токсичности, по мнению врача, не связаны с применением препарата Кселода®, то терапию препаратом Кселода® следует продолжить, а дозу другого препарата корректировать в соответствии с рекомендациями инструкции по его применению.

Если другой(-ие) препарат(-ы) приходится отменить, лечение препаратом Кселода® можно продолжить при удовлетворении требованиям по возобновлению терапии препаратом Кселода®.

Данные рекомендации применимы в отношении всех показаний и всех особых групп пациентов.

Коррекция дозы в особых случаях

Нарушение функции печени

Не требуется изменение начальной дозы у пациентов с метастазами в печень и нарушением функции печени легкой или средней степени. Однако этих пациентов следует тщательно наблюдать. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Нарушение функции почек

Рекомендуется уменьшение начальной дозы до 75% от 1250 мг/м² у пациентов с исходной почечной недостаточностью средней степени (КК 30-50 мл/мин, по формуле Cockroft-Gault), не требуется коррекции дозы при начальной дозе 1000 мг/м².

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51-80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательных реакций 2-ой, 3-ей или 4-ой степени тяжести, необходим его тщательный мониторинг и немедленный перерыв проводимой терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3. Если рассчитанный клиренс креатинина снизился во время проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом Кселода® следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при почечной недостаточности средней степени тяжести относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчет дозы указан в таблицах 1 и 2.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кселода® у детей <18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы при монотерапии препаратом Кселода® не требуется. Однако тяжелые нежелательные реакции 3-ей и 4-ой степени, связанные с проводимой терапией, развивались у пациентов старше 80 лет чаще, чем у более молодых.

При использовании препарата Кселода® в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами у пожилых пациентов (в возрасте ≥65 лет) нежелательные реакции 3-ей и 4-ой степени тяжести, а также нежелательные реакции, потребовавшие отмены терапии, отмечались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния пациентов пожилого возраста.

При лечении в комбинации с доцетакселом у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени и серьезных нежелательных реакций, связанных с терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше, которые будут получать комбинацию препарата Кселода® с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу препарата Кселода® до 75% (950 мг/м² 2 раза в сутки). Расчет дозы приведен в таблице 1. В случае отсутствия проявлений токсичности доза может быть увеличена до 1250 мг/м² 2 раза в день.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися и/или клинически значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом Кселода® были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, астения, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболия.

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Монотерапия препаратом Кселода®

В таблице 4 перечислены нежелательные реакции, связанные с применением капецитабина в монотерапии, на основе объединенного анализа данных по безопасности из трех основных исследований, в которых приняло участие более 1900 пациентов. Нежелательные реакции добавляются к определенной группе частоты в соответствии с общей встречаемостью по результатам объединенного анализа.

Таблица 4. Резюме нежелательных реакций, связанных с применением капецитабина в монотерапии.

Класс систем органов	Очень часто (все)	Часто (все степени тяжести)	Нечасто (тяжелые и/или жизнеугрожающие)	Редко (пост-регистрации)	Очень редко (пост-регистрации)
----------------------	-------------------	-----------------------------	---	--------------------------	--------------------------------

	степени тяжести)		(3-4 степени тяжести) или считающиеся медицински значимыми)	онный опыт)	нний опыт)
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		герпес вирусная инфекция, назофарингит, инфекции нижних дыхательных путей	сепсис, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба		
<i>Добропачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>			липома		
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		нейтропения , анемия	фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного нормализованного отношения (МНО)/увеличение протромбинового времени		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			гиперчувствительность	ангионевротический отек	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	анорексия	дегидратация, снижение массы тела	сахарный диабет, гипокалиемия, нарушение аппетита, расстройство пищеварения, гипертриглицериде		

			мия		
<i>Нарушения психики</i>		бессонница, депрессия	состояние спутанности сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либido		
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		головная боль, летаргия, головокружение, парестезии, дисгевзия	афазия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, расстройство чувствительности, периферическая нейропатия		токсическая лейкоэнцефалопатия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		повышенное слезоотделение, конъюнктивит, раздражение глаз	снижение остроты зрения, диплопия	стеноз слезного канальца, поражение роговицы, кератит, точечный кератит	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>			вертиго, боль в ушах		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			нестабильная стенокардия, стенокардия, ишемия миокарда/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, синусовая тахикардия, сердцебиение	фибрилляция желудочков, удлинение интервала QT, аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт», брадикардия, вазоспазм	
<i>Нарушения</i>		тромбофлеб	тромбоз глубоких		

<i>со стороны сосудов</i>		ит	вен, повышение артериального давления, петехии, понижение артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		одышка, носовое кровотечение, кашель, ринорея	легочная эмболия, пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке		
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	диарея, рвота, тошнота, стоматит, боли в животе	желудочно-кишечное кровотечение, запор, боли в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, эзофагит, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		гипербилирубинемия, изменение функциональных тестов печени	желтуха	печеночная недостаточность, холестатический гепатит	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	ладонно-подошвенный синдром**	сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи, зуд, гиперpigментация кожи, макулярная сыпь, шелушение кожи,	волдыри, язва кожи, сыпь, крапивница, реакция светочувствительности, ладонная эритема, отек лица, пурпуря, синдром радиационного отзыва	кожная форма красной волчанки	тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (см. раздел