

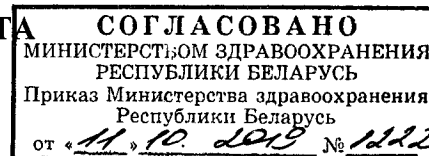
8499 - 2016

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Кселода® (Xeloda®)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

**Международное непатентованное название**

Капецитабин (Capecitabine)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг капецитабина.

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг капецитабина.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15.6 мг лактозы безводной.

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 52 мг лактозы безводной.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 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.

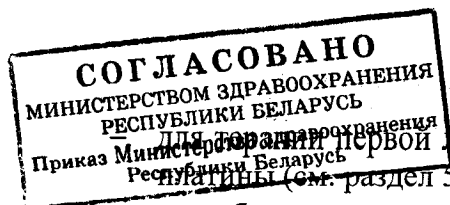
Кселода® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Кселода® показан:

- для адьювантной терапии рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения (стадия С по классификации Дьюка) (см. раздел 5.1);
- для лечения метастатического колоректального рака (см. раздел 5.1);



8499 - 2016

- для терапии первой линии рака желудка поздней стадии в комбинации с препаратами капецитабина (см. раздел 5.1);
- в комбинации с доцетакселом (см. раздел 5.1) для терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда;
 - в качестве монотерапии для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, резистентным к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Препарат Кселода® должен назначаться квалифицированным врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Внимательное наблюдение во время первого курса лечения рекомендуется для всех пациентов.

Лечение должно быть приостановлено в случае прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Стандартная и сокращенная дозы, рассчитанные в зависимости от площади поверхности тела, для стартовых доз препарата Кселода®, которые составляют 1250 мг/м² и 1000 мг/м², представлены в Таблицах 1 и 2, соответственно.

Режим дозирования

Рекомендуемая дозировка (см. раздел 5.1):

Монотерапия

Рак толстой кишки, колоректальный рак и рак молочной железы

В качестве монотерапии рекомендуемая начальная доза капецитабина в адьювантной терапии рака толстой кишки, метастатического колоректального рака или местнораспространенного или метастатического рака молочной железы составляет 1250 мг/м², которая применяется два раза в день (утром и вечером; 2500 мг/м² в пересчете на общую дневную дозу) в течение 14 дней с последующим перерывом сроком в 7 дней. Для пациентов, страдающих раком толстой кишки III стадии, рекомендуется адьювантная терапия общим сроком в 6 месяцев.

Комбинированная терапия

Рак толстой кишки, колоректальный рак и рак желудочно-кишечного тракта

В качестве комбинированной терапии рекомендуемая начальная доза капецитабина должна быть снижена до 800-1000 мг/м² при приеме два раза в день в течение 14 дней с последующим приостановлением сроком в 7 дней или до 625 мг/м² при приеме два раза в день при длительном приеме (см. раздел 5.1). В комбинации с иринотеканом рекомендуемая начальная доза составляет 800 мг/м² при применении два раза в день в течение 14 дней с последующим перерывом в применении сроком в 7 дней в комбинации с приемом иринотекана 200 мг/м² в 1 день. Включение бевацизумаба в комбинированный курс лечения не влияет на начальную дозу капецитабина. Пациентам, получающим комбинированную терапию цисплатином и капецитабином, рекомендуется проведение премедикации для поддержания адекватного водного баланса и назначение противорвотных лекарственных средств согласно инструкции по применению цисплатина перед назначением данного препарата. Премедикация назначением противорвотных препаратов рекомендуется пациентам, получающим комбинированную терапию оксалиплатином и капецитабином перед назначением оксалиплатина. Для пациентов с раком толстой кишки III стадии рекомендуется адьювантная терапия общим сроком в 6 месяцев.

Рак молочной железы

8499 - 2016

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

В комбинации с доцетакселом рекомендуемая начальная доза капецитабина для лечения метастатического рака молочной железы составляет 1250 мг/м² два раза в день в течение 14 дней с последующей приостановкой в применении сроком в 7 дней в комбинации с приемом доцетаксела дозировкой 75 мг/м² в виде часового внутривенного вливания каждые 3 недели. Рекомендуется премедикация посредством приема таких кортикостероидов, как дексаметазон внутрь, в соответствии с инструкцией по применению доцетаксела для пациентов, получающих комбинацию препаратов капецитабина и доцетаксела.

Расчет дозы для препарата Кселода®

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 на прием (мг)	150 мг	500 мг	Доза на прием (мг)	Доза на 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	Число таблеток 150 мг и/или	Сниженная	Сниженная

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8499 - 2016

Площадь поверхности тела (м ²)	Доза на прием (мг)	500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки – утром и вечером)		Доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м ²	Доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м ²
		150 мг	500 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

Уровень токсичности, вызванный приемом капецитабина, может быть снижен посредством симптоматического лечения и/или изменения дозы (приостановление лечения или сокращение дозы). При сокращении дозы ее уровень не должен повышаться в дальнейшем. Для тех уровней токсичности, которые, по мнению лечащего врача, не представляют собой серьезную угрозу или угрозу жизни пациента, например, алоpecia, нарушение вкусовых ощущений, изменения ногтевых пластин, следует продолжить лечение в такой же дозе без сокращения или приостановления лечения. Пациенты, принимающие капецитабин, должны быть проинформированы о необходимости приостановления лечения незамедлительно при появлении проявлений токсичности средней или тяжелой степени тяжести. Дозы капецитабина, которые были пропущены вследствие проявлений токсичности, не замещаются. Ниже представлены рекомендуемые изменения в дозировках в связи с токсичностью:

Таблица 3. План уменьшения дозировки капецитабина (3 недельного курса лечения или продолжительное лечение).

Степень токсичности*	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 степени 0-1	100%
2-ое появление		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 (версия 1) Группы по Проведению Клинических Исследований Национального Института Онкологии Канады (NCIC CTG) или Общими Терминологическими Критериями Нежелательных Явлений (CTCAE) или Программы по Оценке Противоопухолевой Терапии, Национального Института Онкологии США, версии 4.0. Информация по ладонно-подошвенному синдрому и повышенном содержании билирубина в сыворотке крови находится в разделе 4.4.

Гематологическая токсичность

Пациентам с исходным уровнем нейтрофилов $<1.5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ применение капецитабина противопоказано. Если результаты неплановых лабораторных исследований в течение курса лечения выявляют количество нейтрофилов ниже $1.0 \times 10^9/\text{л}$ или количество тромбоцитов ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, то применение капецитабина должно быть прекращено.

Изменение дозы в связи с токсичностью при применении капецитабина в течение 3-недельного курса лечения в комбинации с другими лекарственными средствами.

Изменение дозировки в связи с токсичностью при применении капецитабина в течение 3-недельного курса лечения в комбинации с другими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с Таблицей 3, представленной выше, для капецитабина и в соответствии с инструкцией по применению для другого(-их) лекарственного(-ых) средства (средств).

На начальной стадии курса лечения, если показан перерыв в применении либо капецитабина, либо другого(-их) лекарственного(-ых) средства (средств), вся терапия должна быть приостановлена до момента соблюдения условий, разрешающих возобновление применения всех лекарственных средств.

В течение курса лечения при появлении токсических воздействий, которые, по мнению лечащего врача, не связаны с применением капецитабина, прием капецитабина должен быть продолжен, в то время как доза другого лекарственного средства должна быть откорректирована в соответствии с надлежащей Инструкцией по медицинскому применению препарата.

При отмене другого(-их) лекарственного(-ых) средства (средств) навсегда лечение капецитабином может быть возобновлено, при условии удовлетворения всех требований по возобновлению приема капецитабина.

Настоящая рекомендация применима по всем показаниям и всем отдельным популяциям.

Изменение дозы в связи с токсичностью при продолжительном применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами

Изменение дозы в связи с токсичностью при продолжительном применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами должно проводиться в соответствии с Таблицей 3, представленной выше, для капецитабина и в соответствии с инструкцией по применению для другого(-их) лекарственного(-ых) средства (средств).

Коррекция дозы у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

информация по безопасности и эффективности у пациентов с нарушениями функции печени для рекомендаций по коррекции дозы. Отсутствует информация по нарушению функции печени, вызванному циррозом или гепатитом.

Нарушение функции почек

Капецитабин противопоказан к применению у пациентов, страдающих тяжелой степенью нарушения функции почек (исходный уровень клиренса креатинина ниже 30 мл/мин [Кокрофт и Гаулт]). Частота проявления нежелательных реакций 3 или 4 степени у пациентов, страдающих средней степенью нарушения функции почек (исходный уровень клиренса креатинина 30-50 мл/мин) повышена по сравнению с общей популяцией. У пациентов с умеренной степенью нарушения функции почек рекомендуется снижение стартовой дозы 1250 мг/м² на 75%. Сокращение стартовой дозы 1000 мг/м² у пациентов с умеренным нарушением функции почек не требуется. У пациентов с легкой степенью нарушения функции почек (исходный уровень креатинина 51-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Тщательный мониторинг и оперативное принятие решения о перерыве терапии рекомендуется у пациентов с развитием нежелательных реакций 2, 3 и 4 степени, и соответствующая коррекция дозы, как показано в Таблице 3. При снижении уровня креатинина в процессе лечения ниже 30 мл/мин прием препарата Кселода® следует прекратить. Настоящие рекомендации по коррекции дозы при нарушении функции почек применимы как к монотерапии, так и к комбинированному лечению (см. раздел «Пациенты пожилого возраста» ниже).

Пациенты пожилого возраста

Во время монотерапии капецитабином нет необходимости в коррекции стартовой дозы. Тем не менее, нежелательные реакции 3 или 4 степени, связанные с проводимой терапией, наблюдаются чаще всего у пациентов в возрасте ≥60 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

При применении капецитабина в комбинации с другими лекарственными средствами, у пожилых пациентов в возрасте ≥65 лет развивается большее количество нежелательных явлений 3 и 4 степени, включая реакции, приводящие к перерыву в терапии, по сравнению с более молодыми пациентами. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов в возрасте ≥60 лет.

- В комбинации с доцетакселом: у пациентов возрастом 60 лет и старше наблюдалась повышенная частота развития нежелательных реакций 3 или 4 степени, связанных с проводимой терапией, и нежелательных реакций тяжелой степени, связанных с проводимой терапией (см. раздел 5.1). Для пациентов возрастом 60 лет и старше рекомендуется сокращение начальной дозы до 75% (950 мг/м² два раза в день). Если у пациентов ≥60 лет, которые применяли сокращенную начальную дозу капецитабина в комбинации с доцетакселом, не наблюдаются признаки токсичности, то дозу капецитабина можно постепенно увеличивать до 1250 мг/м² два раза в день.

Дети

Нет данных о применении капецитабина в детской популяции по показаниям рак толстой кишки, колоректальный рак и рак молочной железы.

Способ применения

Препарат Кселода® следует принимать с водой в течение 30 минут после приема пищи. Таблетки препарата Кселода® не следует дробить или разламывать.

4.3 Противопоказания

- Случаи тяжелых и непредвиденных реакций на терапию фторпиримидином;

8499 - 2016

SOGLASOVANO
 Xeloda BY IMPU v.2.0
 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 ИЛИ ПОСОЛСТВО ВНЕШНЕПОСОЛСКОГО
 ДЕЛА Республики Беларусь
 Министр здравоохранения
 Республики Беларусь

- Гиперчувствительность к капецитабину или другим производным пиримидинового ядра, перечисленным в разделе 6.1, или к вспомогательным веществам;
- Пациентам с известным полным отсутствием активности дигидропиридин-дегидрогеназы (ДПД) (см. раздел 4.4);
- В течение беременности и периода грудного вскармливания;
- Пациентам с тяжелой степенью лейкопении, нейтропении или тромбоцитопении;
- Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени;
- Пациентам с тяжелой степенью нарушения функции почек (уровень клиренса креатинина ниже 30 мл/мин);
- Недавнее или сопутствующее лечение бривудином (информация о лекарственном взаимодействии представлена в разделах 4.4 и 4.5);
- При наличии противопоказаний к любому лекарственному средству, входящему в режим комбинированной терапии, такое лекарственное средство не должно применяться.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Дозолимитирующая токсичность

Дозолимитирующие проявления токсичности включают диарею, боли в области живота, тошноту, стоматит и ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная кожная реакция, ладонно-подошвенная эритродизестезия). Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены лекарственного средства, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата.

Диарея

Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию и возмещение потери электролитов. Следует назначать стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид). Согласно критериям Национального Института Онкологии Канады (NCIC CTC, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время; диарея 3 степени – как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции; диарея 4 степени – как учащение стула до 10 и более раз в сутки, появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу препарата (см. раздел 4.2).

Дегидратация

Дегидратацию следует предупреждать или устранять при первых признаках ее появления. Дегидратация может быстро развиваться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в особенности у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием. Острая почечная недостаточность в качестве осложнения, вызванного дегидратацией, может привести к летальному исходу. При развитии дегидратации 2 степени (или выше), лечение капецитабином следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Следует произвести коррекцию дозы препарата в соответствии с нежелательным явлением, приведшим к дегидратации (см. раздел 4.2).

Ладонно-подошвенный синдром

Ладонно-подошвенный синдром также известен, как ладонно-подошвенная кожная реакция, ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиоте-

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

Ладонно-подошвенный синдром 2 степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3 степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. Продолжительная или тяжелая степень ладонно-подошвенного синдрома (2 степень или выше) может привести к изменению отпечатков пальцев, что может препятствовать идентификации пациента. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2 или 3 степени терапию капецитабином следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1 степени. При возникновении синдрома 3 степени последующие дозы капецитабина должны быть уменьшены. Витамин В6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении капецитабина в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии препаратом Кселода®.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность при использовании терапии фторпиримидином включает в себя инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ (а также весьма редкие случаи удлиненного интервала QT). Эти нежелательные явления более характерны для больных, имеющих ишемическую болезнь сердца в анамнезе. Наблюдались сердечные аритмии (включая фибрилляцию желудочков, двунаправленную веретенообразную желудочковую тахикардию и брадикардию), стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердца и кардиомиопатия у пациентов, принимающих капецитабин. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе (см. раздел 4.8).

Гипо- или гиперкальциемия

Гипо- или гиперкальциемия сообщались во время лечения капецитабином. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипо- или гиперкальциемией (см. раздел 4.8).

Заболевания центральной и периферической нервной системы

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеванием центральной и периферической нервной системы, например, метастазами в головной мозг или невралгией (см. раздел 4.8).

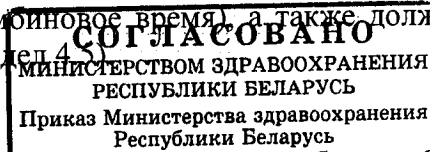
Сахарный диабет или нарушение электролитного баланса

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с сахарным диабетом или нарушением электролитного баланса в связи с тем, что их состояние может ухудшиться во время лечения капецитабином.

Антикоагулянты кумаринового ряда

В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина капецитабин значительно увеличил площадь под кривой (AUC) S-варфарина (57%). Результаты исследования предполагают взаимодействие, в основе которого лежит подавление изофермента P4502C9 цитохрома под влиянием капецитабина. У пациентов, одновременно получающих капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда перорально, необходимо регулярно контролировать реакцию на антикоагулянты (величину международно-

го нормализованного отношения (МНО) или протромбиновое время), а также должным образом корректировать дозу антикоагулянтов (см. раздел 4.3).



Бривудин

Бривудин ни в коем случае не должен вводиться одновременно с капецитабином. Сообщалось о случаях с летальным исходом в результате данного лекарственного взаимодействия. Следует обязательно предусмотреть период ожидания продолжительностью не менее 4 недель между завершением лечения бривудином и началом терапии капецитабином. Лечение бривудином может быть начато спустя 24 часа после введения последней дозы капецитабина (см. разделы 4.3 и 4.5). В случае непреднамеренного введения бривудина пациентам, получающим лечение с помощью капецитабина, следует принять эффективные меры с целью снижения токсического воздействия капецитабина. Рекомендована немедленная госпитализация. Следует принять все необходимые меры для недопущения развития системных инфекций и обезвоживания.

Нарушение функции печени

При отсутствии информации по безопасности и эффективности у пациентов, страдающих нарушением функции печени, необходимо соблюдать осторожность при легкой или умеренной степени нарушения функции печени вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени. Прием капецитабина должен быть приостановлен при повышении, связанном с проводимой терапией, уровня билирубина $>3.0 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) или повышении, связанном с проводимой терапией, уровня печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) $>2.5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы). Проведение терапии можно возобновить при снижении концентрации билирубина до $\leq 3.0 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) и уровня печеночных аминотрансфераз до $\leq 2.5 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы).

Нарушение функции почек

Частота развития нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести была выше у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина составляет 30-50 мл/мин) по сравнению с общей популяцией (см. разделы 4.2 и 4.3).

Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)

В редких случаях непредвиденные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, воспаление слизистых оболочек, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с 5-фторурацилом (5-ФУ), обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). У пациентов со снижением или полным отсутствием активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (фермента, участвующего в расщеплении фторурацила) повышен риск развития тяжелых жизнеугрожающих или фатальных нежелательных реакций, обусловленных применением фторурацила. Несмотря на тот факт, что дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) не имеет точного определения, максимальный риск развития жизнеугрожающих или фатальных явлений токсичности отмечается у пациентов с определенными гомозиготными или определенным набором гетерозиготных мутаций в локусе гена *DPYD*, (например, варианты *DPYD*2A*, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3), вызывающих полный или частичный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (как определено в лабораторных тестах). Таким пациентам нельзя назначать терапию препаратом Кселода® (см. раздел 4.3). Для пациентов с полным дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) отсутствуют дозы, отвечающие профилю безопасности.

Было показано, что у пациентов с некоторыми гетерозиготными вариантами в локусе гена *DPYD* (включая варианты *DPYD*2A*, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) существует повышенный риск тяжелой токсичности при лечении капецитабином.

Частота возникновения гетерозиготного генотипа *DPYD*2A* в гене *DPYD* у пациентов европеоидной расы составляет приблизительно 1%, 1.1% для с.2846A>T, 2.6–6.3% для вари-

и 0.07–0.1% для с.1679T>G. Рекомендуется выполнить генотипирование по данным аллелям с целью выявления пациентов с повышенным риском развития тяжелых токсических реакций. Объем информации по частоте возникновения данных вариантов DPYD в других популяциях, помимо европеоидной расы, ограничен. Нельзя исключать, что другие редкие варианты также могут ассоциироваться с повышенным риском развития тяжелых токсических реакций.

У пациентов с частичным дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (например, у пациентов с мутацией гетерозигот гена *DPYD*), в случае если польза терапии препаратом Кселода® (с учетом возможности применения альтернативных нефторпиримидиновых химиотерапевтических схем лечения) превышает потенциальный риск, следует соблюдать особую осторожность. У таких пациентов необходимо производить последовательный мониторинг и коррекцию дозы с учетом проявлений токсичности. Во избежание развития серьезных токсических реакций может быть рассмотрен вариант снижения начальной дозы препарата у таких пациентов. Для пациентов с частичной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), которая измеряется посредством определенных тестов, отсутствует точная величина дозы в связи с отсутствием достаточного количества информации. Сообщалось о том, что варианты DPYD*2A, с.1679T>G приводят к более значительному снижению ферментной активности, чем другие варианты, при более высоком риске развития нежелательных явлений. Последствия введения сниженной дозы, касающиеся эффективности, в настоящее время неясны. Таким образом, при отсутствии серьезных токсических реакций доза может быть повышена, однако пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

Для пациентов, у которых был получен отрицательный результат теста на вышеупомянутые аллели, по-прежнему может существовать риск развития тяжелых нежелательных явлений.

У пациентов с невыявленным дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), получающих терапию капецитабином, а также у пациентов, для которых получен отрицательный результат теста на специфические вариации DPYD, могут возникнуть жизнеугрожающие явления токсичности, проявляющиеся симптомами острой передозировки (см. раздел 4.9). В случае возникновения явлений острой токсичности 2-4 степени необходимо немедленно прекратить терапию. Решение о полном прекращении терапии должно быть основано на клинической оценке дебюта, длительности и тяжести наблюдаемых явлений токсичности.

Офтальмологические осложнения

Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения офтальмологических осложнений, таких как кератит или патология роговицы, особенно в случае наличия нарушений со стороны органа зрения в анамнезе. В случае развития осложнений со стороны органа зрения необходимо назначить соответствующее лечение.

Серьезные кожные реакции

Препарат Кселода® может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата Кселода® прием препарата следует прекратить и не возобновлять.

В связи с тем, что лекарственное средство содержит безводную лактозу в качестве вспомогательного средства, пациентам, страдающим от редких наследственных заболеваний непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать настоящий препарат.

Таблетки препарата Кселода® не следует дробить или разламывать. В случае воздействия раздробленных или разломанных таблеток препарата Кселода® на пациента или лицо,

осуществляющее уход за пациентом, могут возникнуть непредвиденные лекарственные реакции (см. раздел 4.8).

СОГЛАСОВАНО
 Министерство здравоохранения
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Исследования по взаимодействию проводились только на взрослых пациентах.

Взаимодействие с другими препаратами

Бривудин

Было описано клинически значимое взаимодействие между бривудином и фторпиримидинами (например, капецитабин, 5-фторурацил, тегафур) в результате ингибирования дигидропиримидиндегидрогеназы бривудином. Такое взаимодействие, которое приводит к повышению уровня токсичности фторпиримидина, является потенциально смертельным. Таким образом, бривудин ни в коем случае не должен вводиться одновременно с капецитабином (см. разделы 4.3 и 4.4). Следует обязательно предусмотреть период ожидания продолжительностью не менее 4 недель между завершением лечения бривудином и началом терапии капецитабином. Лечение бривудином может быть начато спустя 24 часа после введения последней дозы капецитабина.

Субстраты цитохрома P4502C9

Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2C9 системы цитохрома P450, не проводилось, за исключением варфарина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с субстратами 2C9 (например, фенитоин). Смотри также взаимодействие с антикоагулянтами кумаринового ряда ниже, а также раздел 4.4.

Антикоагулянты кумаринового ряда

У пациентов, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда, такими как варфарин и фенпрокумон, сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев после начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях – в течение одного месяца после ее завершения. В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил площадь кривой (AUC) S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) – на 91%. В связи с тем, что метаболизм R-варфарина не подвергся воздействию, настоящие результаты показывают, что капецитабин снижает содержание изофермента 2C9, но не оказывает воздействия на изоферменты 1A2 и 3A4. У пациентов, одновременно принимающих капецитабин и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за показателями свертывания (протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО)), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями.

Фенитоин

При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме, что приводило к проявлению симптомов интоксикации фенитоином в отдельных случаях. У пациентов, получающих одновременно фенитоин и капецитабин, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

Фолиновая кислота/фолиевая кислота

При исследовании капецитабина при одновременном приеме с фолиновой кислотой не было отмечено значительного воздействия на фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов. Тем не менее, фолиновая кислота оказала воздействие на фарма-

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ МЗРБ от 14.05.2019 № 10/01/19
 Средством фолиевой кислоты

8499 - 2016

параметры капецитабина. Его токсичность может быть увеличена по-
 средством фолиевой кислоты: максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в ка-
 честве интермиттирующего режима составила 3000 мг/м² в день, в то время как макси-
 мально переносимая доза (МПД) составляла лишь 2000 мг/м² в день в комбинации с фо-
 линовой кислотой (30 мг для перорального приема). Увеличенный уровень токсичности
 может иметь значение при переходе с терапии 5-фторурацилом (5-ФУ)/лейковорином на
 терапию капецитабином, а также для усиления посредством фолиевой кислоты дефицита
 соли фолиевой кислоты в связи со схожестью между фолиновой кислотой и фолиевой
 кислотой.

Антацид

Проводилось исследование воздействия гидроксида алюминия и гидроксида магния, со-
 держащего антацид, на фармакокинетические параметры капецитабина. Было отмечено
 небольшое повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-дезоксид-
 5-фторцитидин (5'-ДФЦТ)) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-
 дезокси-5-фторуридин, 5-фторурацил и α-фтор-β-аланина (5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ)) иссле-
 дуемые средства влияния не оказывали.

Аллопуринол

Наблюдались взаимодействия аллопуринола с 5-фторурацилом (5-ФУ) с возможным сни-
 жением эффективности 5-фторурацила (5-ФУ). Следует избегать одновременного приема
 аллопуринола и капецитабина.

Интерферон альфа

Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в комбинации с интерфероном 2-
 альфа (3 млн. международных единиц/м² в сутки) составила 2000 мг/м² в сутки, в то время
 как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000
 мг/м² в сутки.

Лучевая терапия

Максимально переносимая доза (МПД) капецитабина в комбинации с лучевой терапией
 при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м² в день при непрерыв-
 ном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-дневном
 курсе лучевой терапии, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в мо-
 нотерапии в интермиттирующем режиме составила 3000 мг/м² в сутки.

Оксалиплатин

Клинически значимой разницы в экспозиции капецитабина или метаболитов оксалипла-
 тина (свободной платины или общей платины) при комбинированном применении капе-
 цитабина и оксалиплатина, независимо от присутствия бевацизумаба, не отмечено.

Бевацизумаб

Клинически значимого эффекта бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его
 метаболитов не отмечено.

Взаимодействие с продуктами питания

В ходе всех клинических испытаний пациенты были проинструктированы принимать ка-
 пецитабин в течение 30 минут после приема пищи. В связи с тем, что настоящая инфор-
 мация по безопасности и эффективности основывается на приеме препарата с пищей, ка-
 пецитабин рекомендуется для приема во время еды. Прием во время еды понижает уро-
 вень абсорбции капецитабина (см. раздел 5.2).

8499 - 2016

4.6 Фертильность, беременность и лактация

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам, способным к деторождению, рекомендуется избегать беременности при приеме капецитабина. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода. Следует применять эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после применения последней дозы капецитабина.

Исходя из результатов генетической токсичности, пациенты мужского пола и их партнеры-женщины с репродуктивным потенциалом должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение 3 месяцев после последней дозы капецитабина.

Беременность

Исследования беременных женщин, принимающих капецитабин, не проводились; тем не менее, считается, что капецитабин может причинить вред плоду при применении беременными женщинами. При исследованиях репродуктивной токсичности у животных было отмечено, что прием капецитабина приводил к эмбриолетальности и тератогенности. Данные результаты являются ожидаемыми эффектами производных фторпиримидина. Капецитабин противопоказан к приему во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли капецитабин в грудное молоко. В исследовании на мышах значительное количество капецитабина и его метаболитов было обнаружено в молоке. Грудное кормление должно быть прервано в течение терапии капецитабином и в течение 2 недель после последней дозы.

Репродуктивная функция

Информация по препарату Кселода® по воздействию на репродуктивную функцию отсутствует. В состав экспериментальных исследований входили женщины, способные к деторождению, и мужчины при условии согласия на использование соответствующего метода контрацепции во избежание беременности в течение исследования и на соответствующий срок после проведения исследования.

При исследованиях на животных было отмечено воздействие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Капецитабин обладает небольшим или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Капецитабин может вызвать такие нежелательные явления как головокружение, слабость или тошнота.

4.8 Нежелательные реакции**Резюме профиля безопасности**

Общий профиль безопасности для капецитабина сформирован на основании информации, полученной при лечении 3000 пациентов капецитабином в монотерапии или капецитабином в комбинации с разными режимами химиотерапии по различным показаниям. Профили безопасности капецитабина в качестве монотерапии для метастатического рака молоч-

исследования колоректального рака и адьювантного рака толстой кишки поддается сопоставлению. См. раздел 5.1 по дополнительной информации об основных исследованиях, включая план клинического исследования и наиболее значимые результаты.

Наиболее частыми сообщаемыми и/или клинически значимыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), связанными с лечением, являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (в особенности, диарея, тошнота, рвота, боли в области живота, стоматит), ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия), усталость, астения, анорексия, кардиотоксичность, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушенной почечной функцией и тромбозом/эмболией в анамнезе.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые, по мнению экспертов, являются возможными, вероятными или отдаленно связанными с применением капецитабина в качестве монотерапии и в комбинации с разными курсами лечения с применением химиотерапии по многим показаниям, перечислены в Таблице 4 и Таблице 5, соответственно. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости.

Капецитабин в качестве монотерапии

Таблица 4 приводит нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением капецитабина в качестве монотерапии, на основании сводного анализа информации по безопасности из трех основных исследований, в которых участвовало более 1900 пациентов (исследования M66001, SO14695 и SO14796). Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) приведены в надлежащих группах частоты проявления в соответствии с всеобщей частотой проявления из сводного анализа.

Таблица 4. Сводный анализ нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих капецитабин в качестве монотерапии.

Класс систем органов	Очень часто Все степени	Часто Все степени	Нечасто Тяжелая и/или жизнеугрожающая (3 и 4 степени) или клинически значимые	Редко/очень редко (Пострегистрационный опыт применения)
Инфекции и инвазии	-	Герпесвирусная инфекция, ринофарингит, инфекция нижних дыхательных путей	Сепсис, инфекция мочевых путей, панникулит, тонзиллит, фарингит, кандидоз ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковая инфекция, инфекция, абсцесс зуба	
Доброкачественные, зло-	-	-	Липома	

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

качественные и неуточненные новообразования				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Нейтропения, анемия	Фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, повышенное международное нормализованное отношение (МНО) /увеличенное протромбиновое время	
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Гиперчувствительность	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Потеря аппетита	Дегидратация, потеря веса	Диабет, гипокалиемия, нарушение аппетита, нарушение питания, гипертриглицеридемия	
Психические нарушения	-	Бессонница, депрессия	Спутанное сознание, панические атаки, депрессия, пониженное либидо	
Нарушения со стороны нервной системы	-	Головная боль, сонливость, головокружение, парестезия, дисгевзия	Афазия, нарушение памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия	Токсическая лейкоэнцефалопатия (очень редко)
Нарушения со стороны органа зрения	-	Повышенная лакримация, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз	Снижение остроты зрения, диплопия	Стеноз слезных протоков (редко), поражение роговицы (редко), кератит (редко), точечный кератит (редко)
Нарушения со стороны органа слуха и лаби-	-	-	Вертиго, боль в ушах	

<i>ринта</i>				
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			Нестабильная стенокардия, стенокардия, миокардиальная ишемия/инфаркт, мерцательная аритмия, нарушение сердечного ритма, тахикардия, синусовая тахикардия, учащенное сердцебиение	Фибрилляция желудочков (редко), удлиненный интервал QT (редко), двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия (редко), брадикардия (редко), вазоспазм (редко)
СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь				
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоз глубоких вен, гипертензия, петехиальное кровоизлияние, гипотензия, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	-	Затруднение дыхания, носовое кровотечение, кашель, ринорея	Эмболия легких пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Диарея, рвота, тошнота, стоматит, боли в животе	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта, запор, боли в эпигастрии, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	Кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль внизу живота, воспаление пищевода, дискомфорт в области живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Повышенное содержание билирубина в сыворотке крови, изменение функциональных тестов печени	Желтуха	Печеночная недостаточность (редко), холестатический гепатит (редко)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных</i>	Ладонно-подошвенный син-	Сыпь, алопеция, эритема, сухость кожи,	Волдыри, язвы кожи, сыпь, крапивница, реакция	Кожная красная волчанка (редко), тяжелые кожные

8499 - 2016

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Эритема, отек ли

<i>тканей</i>	дром**	зуд, гиперпигментация кожи, магулярная сыпь, десквамация кожи, дерматит, нарушение пигментации кожи, поражение ногтей	ца, пурпура, синдром реактивации лучевых ожогов	реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и эпидермальный некролиз (очень редко) (см. раздел 4.4)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	-	Боли в конечностях, боли в спине, артралгия	Опухание суставов, боли в костях, боли в области лица, скованность, мышечная слабость	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	-	Гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышение креатинина плазмы крови	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	-	-	Вагинальные кровотечения	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Утомляемость, сонливость	Лихорадка, периферические отеки, недомогание, боль в груди	Отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела	

**Основываясь на пострегистрационном опыте применения, продолжительный или тяжелый ладонно-подошвенный синдром со временем может привести к потере отпечатков пальцев (см. раздел 4.4).

Капецитабин в комбинированной терапии

Таблица 5 приводит нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением капецитабина в комбинации с различными режимами химиотерапии по различным показаниям, на основании информации по безопасности от более 3000 пациентов. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) приведены в соответствующих группах частоты проявления (Очень часто и Часто) в соответствии с наивысшей частотой проявления, отмеченной в любом из крупнейших клинических испытаний. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) приводятся лишь в тех случаях, когда они наблюдаются **в дополнении к** реакциям на капецитабин в качестве монотерапии или их **частота проявления выше** по сравнению с капецитабином в качестве монотерапии (см. Таблицу 4). Нечастые нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые сообщаются для капецитабина в комбинированной терапии, сопоставимы с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), которые сообщаются для капецитабина в монотерапии или в монотерапии применяющимися в комбинации с капецитабином лекарственными средствами (в литературных источниках/или соответствующей сводной характеристике препарата).

Некоторые из нежелательных лекарственных реакций (НЛР) представляют собой реакции, которые встречаются в комбинациях лекарственных средств (например, периферическая сенсорная нейропатия в комбинации с доцетакселом или оксалиплатином, артериальная гипертензия в комбинации с бевацизумабом); тем не менее, нельзя исключать обострение, причиной которого является терапия с применением капецитабина.

Таблица 5. Сводный анализ нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, принимающих капецитабин в комбинированной терапии в **дополнении к** реакциям на капецитабин в качестве монотерапии или при **более высокой частоте возникновения** по сравнению с капецитабином в качестве монотерапии.

Класс систем органов	Очень часто <i>Все степени</i>	Часто <i>Все степени</i>	Редко/очень редко (Пострегистрационный опыт применения)
<i>Инфекции и инвазии</i>	-	Опоясывающий герпес, инфекция мочевыводящих путей, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, ⁺ инфекция, герпес полости рта	
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	⁺ Нейтропения, ⁺ лейкопения, ⁺ анемия, ⁺ нейтропеническая лихорадка, тромбоцитопения	Подавление деятельности костного мозга, ⁺ фебрильная нейтропения	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	-	Гиперчувствительность	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Снижение аппетита	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия	
<i>Психические нарушения</i>	-	Расстройства сна, тревога	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Парестезия, дизестезия, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головная боль	Нейротоксичность, тремор, невралгия, реакция гиперчувствительности, гипестезия	
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Повышенное слезотечение	Нарушение зрения, сухость, боль в глазах, снижение остроты зрения, нечеткость зрения	

СОГЛАСОВАНО			
МИНИСТЕРСТВО ЗАЩИТЫ И ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ УХОДЕ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь			
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	-		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	-	Фибрилляция предсердий, ишемия миокарда/инфаркт миокарда	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Отек нижних конечностей, повышение артериального давления, +эмболия и тромбоз	Гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Боль в горле, дизестезия глотки	Икота, боль в глотке и гортани, дисфония	
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Запор, диспепсия	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, кровотечение из прямой кишки, боль внизу живота, дизестезия, парестезия и гипестезия в области рта, дискомфорт в области живота	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	-	Нарушение функции печени	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алопеция, изменение ногтей	Гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость	
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани</i>	Миалгия, артралгия, боль в конечностях	Боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	-	Гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия	Почечная недостаточность вследствие дегидратации (редко)
<i>Общие нарушения</i>	Лихорадка,	Воспаление слизистой	

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 11/01/2016 м.е. введения	слабость, вялость, чувствительность к высоким и низким температурам	оболочки, боль в конечностях, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром, лихорадка, инфузионная реакция, реакция в месте введения препарата, боль в месте инфузии препарата, боль в месте инъекции препарата	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	-	Кровоподтеки	

*Подсчет частоты проявления основывается на нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) всех степеней для каждого проявления. Для проявлений с пометкой «+» подсчет частоты проявления основывается на нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) 3-4 степеней. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) распределяются в соответствии с наивысшей частотой возникновения, отмеченной в любом из основных испытаний по комбинированному лечению.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ладонно-подошвенный синдром (см. раздел 4.4)

При использовании в дозе 1250 мг/м² два раза в день с 1 по 14 день 3-недельного цикла частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней тяжести составила 53%-60% в исследованиях капецитабина в режиме монотерапии (включая исследования адъювантной терапии рака толстой кишки, метастатического колоректального рака и рака молочной железы), частота 63% была отмечена в группе испытуемых, которые принимали капецитабин/доцетаксел для лечения метастатического рака молочной железы. В исследованиях комбинированной терапии с капецитабином, принимаемым в дозе 1000 мг/м² дважды в день с 1 по 14 день каждые 3 недели, частота развития ладонно-подошвенного синдрома всех степеней тяжести составила 22%-30%.

Мета-анализ 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших монотерапию капецитабином или комбинированную терапию капецитабином с различными режимами химиотерапии по различным показаниям (рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы), показал, что ладонно-подошвенный синдром (все степени) проявился у 2066 (43%) пациентов в течение среднего времени в 239 [95% доверительный интервал 201-288] дней после начала терапии капецитабином. В результате всех исследований были выявлены следующие коварианты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития ладонно-подошвенного синдрома: повышение начальной дозы капецитабина (в граммах), понижение кумулятивной дозы (0.1·кг), повышение относительной интенсивности дозы в течение первых шести недель, удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет), женский пол, исходно удовлетворительный общесоматический статус ECOG (0 по сравнению с ≥1).

Диарея (см. раздел 4.4)

Диарея наблюдалась у 50% пациентов в ходе терапии капецитабином.

В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены коварианты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной

8499 - 2016

СОГЛАСОВАНО

дозы капецитабина (в граммах), удлинение менструального цикла (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Следующие коварианты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0.1·кг) и увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии.

Кардиотоксичность (см. раздел 4.4)

В дополнение к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР), которые были описаны в Таблицах 4 и 5, а также в результате анализа профиля безопасности 7 клинических исследований при участии 949 (2 фаза III и 5 фаза II клинических испытаний метастатического колоректального рака и метастатического рака молочной железы) пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0.1%): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия.

Энцефалопатия

В дополнении к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР), которые были описаны в Таблицах 4 и 5, и на основании 7 клинических исследований, энцефалопатия также ассоциировалась с приемом капецитабина в качестве монотерапии (частота менее 0.1%).

Воздействие раздробленных или разломанных таблеток

В случае воздействия раздробленных или разломанных таблеток капецитабина были сообщения о развитии следующих нежелательных лекарственных реакций: раздражение глаз, отек глаз, кожная сыпь, головная боль, парестезия, диарея, тошнота, раздражение желудка, рвота.

Отдельные популяции

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.2)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов в возрасте ≥ 60 лет, принимавших капецитабин в качестве монотерапии, а также в ходе анализа пациентов, получавших капецитабин в комбинации с доцетакселом, было выявлено увеличение частоты развития серьезных нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степеней, связанных с лечением, по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет. Пациенты в возрасте ≥ 60 лет, получавшие капецитабин в комбинации с доцетакселом, также раньше выбывали из исследования вследствие развития нежелательных реакций, по сравнению с пациентами в возрасте < 60 лет.

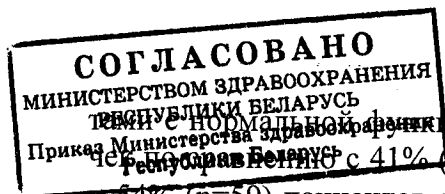
В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышался риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался.

Пол

В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что у пациентов женского пола риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи был выше, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.2, 4.4 и 5.2)

В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с нарушением функции почек, получавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степени по сравнению с пациен-



с нормальной функцией почек (36% (n=268) пациентов с нормальной функцией почек и 54% (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел 5.2). Среди пациентов с нарушением функции почек средней степени наиболее часто отмечалось снижение дозы капецитабина (44%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (33%) и пациентами с нарушением функции почек легкой степени (32%). Отмечалось также увеличение количества пациентов, выбывших из исследования на ранних стадиях (21% пациентов, выбывших из исследования в течение первых двух циклов) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (5%) и пациентами с нарушением функции почек легкой степени (8%).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Симптомы острой передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, воспаление слизистой оболочки (мукозит), раздражение желудочно-кишечного тракта и кровотечения, а также угнетение функции костного мозга. Лечение передозировки должно включать стандартный комплекс терапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на коррекцию клинических симптомов и предупреждение возможных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.
АТХ-код: L01BC06

Капецитабин представляет собой не-цитостатический фторпиримидин карбамат, являющийся веществом-предшественником цитотоксичной части 5-флуороурацила (5-ФУ) для приема внутрь. Капецитабин активизируется посредством нескольких ферментных этапов (см. раздел 5.2). Конечное преобразование в 5-флуороурацил (5-ФУ) проходит с помощью фермента тимидинфосфорилазы (ThyPase), который находится в опухолевых тканях, а также в нормальных тканях, но в более низких уровнях. В ксенотрансплантатных моделях человеческого рака капецитабин продемонстрировал синергическое воздействие в комбинации с доцетакселом, которое может быть связано с повышением количества соответствующих рецепторов тимидинфосфорилазы посредством доцетаксела.

Отмечены доказательства того, что метаболизм 5-флуороурацила (5-ФУ) анаболическим путем также блокирует реакцию метилирования дезоксиуридиловой кислоты в тимидиловую кислоту, тем самым препятствуя синтезу дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Включение 5-флуороурацила (5-ФУ) также влечет за собой ингибирование РНК и белкового синтеза. В связи с тем, что ДНК и РНК являются неотъемлемыми составляющими для деления и роста клеток, эффект 5-флуороурацила (5-ФУ) может привести к дефициту тимидина, который может спровоцировать неравномерный рост и гибель клеток. Деривация ДНК и РНК преимущественно отмечается в клетках, которые имеют наибольшую скорость пролиферирования и метаболизма 5-флуороурацила (5-ФУ).

Рак толстой кишки и колоректальный рак

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Капецитабин в качестве монотерапии для адьювантной терапии рака толстой кишки

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III, в котором приняли участие пациенты с III стадией (стадия С по классификации Дьюка) рака толстой кишки, поддерживает применение капецитабина в адьювантном режиме для лечения пациентов с раком толстой кишки (Исследование ХАСТ; М66001). В ходе настоящего исследования были случайным образом отобраны 1987 пациентов для терапии капецитабином (1250 мг/м² дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении сроком в 1 неделю в качестве 3-недельного курса лечения в течение 24 недель) или 5-флуороурацилом (5-ФУ) и лейковорином (Курс лечения клиники Мэйо: 20 мг/м² лейковорина внутривенно с последующим внутривенным болюсом 5-ФУ дозой 425 мг/м² с 1 по 5-ый дни каждые 28 дней в течение 24 недель). Капецитабин был по меньшей мере так же эффективен, как и 5-флуороурацил (5-ФУ) внутривенно/лейковорин по влиянию на выживаемость без прогрессирования в каждой наблюдаемой популяции (относительный риск – 0.92; 95% доверительный интервал – 0.80-1.06). Для каждой из рандомизированных популяций соотношения рисков между капецитабином и 5-флуороурацилом (5-ФУ)/лейковорином по влиянию на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость составили 0.88 (95% доверительный интервал – 0.77-1.01; p=0.068) и 0.86 (95% доверительный интервал – 0.74-1.01; p=0.060), соответственно. Средняя продолжительность последующего наблюдения в ходе проведения анализа составила 6.9 лет. При проведении многофакторного анализа Кокса было продемонстрировано превосходство капецитабина по сравнению с болюсом 5-флуороурацила (5-ФУ)/лейковорина. Предварительно были заданы следующие факторы в статистическом анализе для включения в модель: возраст, период времени от операции до рандомизации, пол, уровни карциноэмбриональных антигенов на исходном уровне, лимфатические узлы на исходном уровне, а также страна. Во всех рандомизированных популяциях капецитабин продемонстрировал превосходство над 5-флуороурацилом (5-ФУ)/лейковорином по выживаемости без прогрессирования (относительный риск – 0.849; 95% доверительный интервал – 0.739-0.976; p=0.0212) наряду с общей выживаемостью (относительный риск – 0.828; 95% доверительный интервал – 0.705-0.971; p=0.0203).

Адьювантная комбинированная терапия рака толстой кишки

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III, в котором приняли участие пациенты с III стадией (стадия С по классификации Дьюка) рака толстой кишки, поддерживает применение капецитабина в комбинации с оксалиплатином (КСЕЛОКС) для адьювантной терапии пациентов с раком толстой кишки (Исследование NO16968). В ходе настоящего исследования случайным образом были отобраны 944 пациента для прохождения 3-недельных курсов лечения в течение 24 недель с применением капецитабина (1000 мг/м² дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении в 1 неделю) в комбинации с оксалиплатином (130 мг/м² для внутривенного болюса 2 часа в день в 1 день каждые 3 недели); случайным образом были отобраны 944 пациентов для прохождения лечения посредством болюса 5-флуороурацила (5-ФУ) и лейковорина. При первичном анализе выживаемости без прогрессирования всех групп рандомизированных пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата, КСЕЛОКС продемонстрировал значительное превосходство над 5-флуороурацилом (5-ФУ)/лейковорином (относительный риск – 0.80, 95% доверительный интервал – 0.69-0.93]; p=0.0045). Уровень выживаемости без прогрессирования за период времени в 3 года для КСЕЛОКС составил 71% по сравнению с 67% для 5-флуороурацила (5-ФУ)/лейковорина. Анализ вспомогательных конечных показателей безрецидивной выживаемости подтверждает результаты с относительным риском, составляющим 0.78 (95% доверительный интервал – 0.67-0.92; p=0.0024) для КСЕЛОКС по сравнению с 5-флуороурацилом (5-ФУ)/лейковорином. КСЕЛОКС продемонстрировал

и общей выживаемости с относительным риском 0.87 (95% доверительный интервал – 0.72-1.05; $p=0.1486$), что подразумевает 13% сокращение риска летального исхода. Уровень общей выживаемости за период времени в 5 лет составлял 78% для КСЕЛОКС по сравнению с 74% для 5-флуороурацила (5-ФУ)/лейковорина. Информация по эффективности основывается на среднем времени наблюдения в 59 месяцев для уровня общей выживаемости и 57 месяцев для уровня выживаемости без прогрессирования. Уровень исключения из испытания в связи с нежелательными реакциями был выше у группы, к которой применялось комбинированное лечение КСЕЛОКС (21%) по сравнению с группой, к которой применялась монотерапия 5-флуороурацил (5-ФУ)/лейковорин (9%) для всех рандомизированных групп пациентов, получивших не менее одной дозы исследуемого препарата.

Монотерапия капецитабином метастатического колоректального рака

Информация, полученная в ходе многоцентровых, рандомизированных, контролируемых клинических испытаний фазы III (SO14695; SO14796) поддерживает применение капецитабина в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака. В ходе настоящих исследований случайным образом были отобраны 603 пациента для лечения капецитабином (1250 мг/м² дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении сроком в 1 неделю в качестве 3 недельного курса лечения), а также случайным образом были отобраны 604 пациента для лечения 5-флуороурацилом (5-ФУ) и лейковорином (Курс лечения клиники Мэйо: 20 мг/м² лейковорина внутривенно с последующим внутривенным болюсом 5-флуороурацила (5-ФУ) дозой 425 мг/м² с 1 по 5-ый день каждые 28 дней). Общий объективный уровень ответа в рандомизированных группах (оценка исследователей) составил 25.7% (капецитабин) по сравнению с 16.7% (Курс лечения клиники Мэйо); $p<0.002$. Среднее время до прогрессирования составило 140 дней (капецитабин) по сравнению с 144 днями (Курс лечения клиники Мэйо). Уровень средней выживаемости составил 392 дня (капецитабин) по сравнению с 391 днем (Курс лечения клиники Мэйо). На настоящий момент сравнительная информация по капецитабину в качестве монотерапии для колоректального рака по сравнению с комбинированными курсами терапии первой линии отсутствует.

Комбинированная терапия первой линии метастатического колоректального рака

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III (NO16966) поддерживает применение капецитабина в комбинации с оксалиплатином или в комбинации с оксалиплатином и бевацизумабом для терапии первой линии метастатического колоректального рака. Исследование подразделяется на два этапа: начальный этап, в котором 634 пациента были случайным образом распределены в две разные лечебные группы для КСЕЛОКС или ФОЛФОКС-4; а также последующий факторный этап 2x2, в котором 1401 пациент были случайным образом распределены в четыре лечебные группы для КСЕЛОКС в комбинации с плацебо, ФОЛФОКС-4 в комбинации с плацебо, КСЕЛОКС в комбинации с бевацизумабом и ФОЛФОКС-4 в комбинации с бевацизумабом. См. Таблицу 6 по режимам терапии.

Таблица 6. Режимы терапии исследования NO16966 (метастатический колоректальный рак).

	Курс лечения	Начальная доза	Режим
ФОЛФОКС-4 или ФОЛФОКС-4 + Бевацизумаб	Оксалиплатин	85 мг/м ² внутривенно в течение 2 часов	Оксалиплатин в 1 день каждые 2 недели
	Лейковорин	200 мг/м ² внутривенно в течение 2 часов	Лейковорин, в 1 и 2 день, каждые 2 недели

СОГЛАСОВАНО Министерством здравоохранения Республики Беларусь Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 105/2016 от 15.05.2016			
	5-Флуороурацил	400 мг/м ² внутривенно в течение 22 часов	5-Флуороурацил посредством внутривенного болюса с последующим внутривенным приемом 600 мг/м ² в течение 22 часов
	Плацебо или Бевацизумаб	5 мг/кг внутривенно в течение 30-90 минут	2 день, каждые 2 недели
КСЕЛОКС или КСЕЛОКС + Бевацизумаб	Оксалиплатин	130 мг/м ² внутривенно в течение 2 часов	Оксалиплатин в 1 день, каждые 3 недели
	Капецитабин	1000 мг/м ² перорально дважды в день	Капецитабин перорально дважды в день в течение 2 недель (с последующим перерывом в лечении сроком в 1 неделю)
	Плацебо или Бевацизумаб	7.5 мг/кг внутривенно в течение 30-90 минут	1 День, до применения КСЕЛОКС, каждые 3 недели
5-Флуороурацил: инъекция посредством внутривенного болюса незамедлительно после введения лейковорина			

Не меньшая эффективность режима терапии, содержащего КСЕЛОКС, по сравнению с режимом терапии, содержащего ФОЛФОКС-4, при общем сравнении была продемонстрирована в отношении выживаемости без прогрессирования в популяции пациентов, удовлетворяющих критериям протокола и популяции пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (см. Таблицу 7). В соответствии с результатами эффективность КСЕЛОКС равноценна эффективности ФОЛФОКС-4 в отношении общей выживаемости (см. Таблицу 7). Сравнение КСЕЛОКС в комбинации с бевацизумабом и ФОЛФОКС-4 в комбинации с бевацизумабом представляло собой предварительный анализ статистических данных. В ходе сравнения лечения в подгруппах между КСЕЛОКС в комбинации с бевацизумабом и ФОЛФОКС-4 в комбинации с бевацизумабом была отмечена сопоставимая эффективность КСЕЛОКС в комбинации с бевацизумабом и ФОЛФОКС-4 в комбинации с бевацизумабом в отношении выживаемости без прогрессирования (относительный риск – 1.01; 97.5% доверительный интервал – 0.84-1.22). Средняя продолжительность последующего наблюдения до первичного анализа данных в популяции пациентов с назначенным исследуемым лечением составила 1.5 года; информация по анализу последующего дополнительного года наблюдения также включена в Таблицу 7. Тем не менее, анализ выживаемости без прогрессирования в процессе лечения не подтвердил результаты общего анализа выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости: относительный риск КСЕЛОКС по сравнению с ФОЛФОКС-4 составил 1.24 с 95% доверительным интервалом в 1.07–1.44. Несмотря на тот факт, что анализ чувствительности выявил влияние разницы схем режимов лечения и времени оценки опухоли на анализ выживаемости без прогрессирования на фоне терапии, полное объяснение данных результатов не было найдено.

Таблица 7. Основные результаты эффективности анализа не меньшей эффективности для Исследования NO16966.

Первичный анализ	
КСЕЛОКС/КСЕЛОКС+Плацебо/ КСЕЛОКС+Бевацизумаб (ERP*: n=967; ITT**: n=1017)	ФОЛФОКС-4/ФОЛФОКС-4+Плацебо/ ФОЛФОКС-4+Бевацизумаб (ERP*: n=937; ITT**: n=1017)

	Среднее время до События (Дни)		Относительный риск (97.5% доверительный интервал)
Параметр: Выживаемость без прогрессирования			
ЕРР	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ИТТ	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Параметр: Общая выживаемость			
ЕРР	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ИТТ	581	553	1.96 (0.83; 1.12)
Дополнительный 1 год продолжения последующего наблюдения			
Популяция	Среднее время до События (Дни)		Относительный риск (97.5% доверительный интервал)
Параметр: Выживаемость без прогрессирования			
ЕРР	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ИТТ	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Параметр: Общая выживаемость			
ЕРР	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ИТТ	602	594	0.99 (0.88; 1.12)

*ЕРР – популяция пациентов, удовлетворяющих критериям протокола; **ИТТ – популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата.

В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования фазы III (CAIRO) изучался эффект применения капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м² в течение 2 недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом для первой линии терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком. Случайным образом были отобраны 820 пациентов для получения либо непрерывного лечения (n=410) или комбинированного лечения (n=410). Непрерывное лечение заключалось в приеме капецитабина в качестве первой линии (1250 мг/м² дважды в день в течение 14 дней), иринотекана в качестве второй линии (350 мг/м² в 1 день) и комбинации капецитабина (1000 мг/м² дважды в день в течение 14 дней) и оксалиплатина (130 мг/м² в 1 день) в качестве третьей линии. Комбинированное лечение заключалось в приеме капецитабина в качестве первой линии (1000 мг/м² дважды в день в течение 14 дней) в комбинации с иринотеканом (250 мг/м² в 1 день) (КСЕЛИРИ) и капецитабина в качестве второй линии (1000 мг/м² дважды в день в течение 14 дней) в комбинации с оксалиплатином (130 мг/м² в 1 день). Все курсы лечения осуществлялись с интервалами в 3 недели. В терапии первой линии средняя выживаемость без прогрессирования у популяции пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата, составила 5.8 месяцев (95% доверительный интервал – 5.1-6.2 месяцев) для капецитабина в качестве монотерапии и 7.8 месяцев (95% доверительный интервал – 7.0-8.3 месяцев; p=0.0002) для КСЕЛИРИ. Однако, это ассоциировалось с повышенной частотой проявления желудочно-кишечной токсичности и нейтропении в терапии первой линии в режиме КСЕЛИРИ (26% и 11% для КСЕЛИРИ и терапии первой линии капецитабином, соответственно).

В ходе трех рандомизированных исследований, в которых участвовали пациенты с метастатическим колоректальным раком, проводилось сравнение КСЕЛИРИ с 5-флуороурацилом (5-ФУ) в комбинации с иринотеканом (ФОЛФИРИ). Курс лечения посредством КСЕЛИРИ включал применение капецитабина (1000 мг/м² дважды в день в 1 по 14 дни трехнедельного курса лечения в комбинации с 250 мг/м² иринотекана в 1 день). В ходе крупнейшего исследования (BICC-C) пациенты были случайным образом распределены в группы для приема ФОЛФИРИ без применения плацебо (n=144), болюса 5-ФУ (mIFL) (n=145) или КСЕЛИРИ (n=141), а также были дополнительно распределены в

8499 - 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
№ 10/01/2018

группы для получения лечения в двойном слепом режиме с применением целекоксиба или плацебо. Средняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 7.6 месяцев для ФОЛФИРИ, 5.9 месяцев для mIFL ($p=0.004$) по сравнению с ФОЛФИРИ, а также 5.8 месяцев для КСЕЛИРИ ($p=0.015$). Средняя общая выживаемость составляла 23.1 месяц для ФОЛФИРИ, 17.6 месяцев для mIFL ($p=0.09$), а также 18.9 месяцев для КСЕЛИРИ ($p=0.27$). У пациентов, принимающих КСЕЛИРИ, была отмечена избыточная желудочно-кишечная токсичность по сравнению с ФОЛФИРИ (диарея 48% и 14% для КСЕЛИРИ и ФОЛФИРИ, соответственно).

В ходе исследования EORTC пациенты были случайным образом распределены на группы для получения ФОЛФИРИ без применения плацебо ($n=41$) или КСЕЛИРИ ($n=44$) с дополнительным распределением для получения лечения в двойном слепом режиме с применением целекоксиба или плацебо. Средняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были ниже у КСЕЛИРИ по сравнению с ФОЛФИРИ (выживаемость без прогрессирования заболевания в 5.9 месяцев по сравнению с 9.6 месяцами и общая выживаемость в 14.8 месяцев по сравнению с 19.9 месяцами), в дополнение к которым сообщались случаи интенсивной диареи у пациентов, получающих курс лечения КСЕЛИРИ (41% КСЕЛИРИ, 5.1% ФОЛФИРИ).

В ходе исследования, опубликованного Скофом и соавторами, пациенты были случайным образом распределены в группы для получения ФОЛФИРИ или КСЕЛИРИ. Общая ответная реакция для режима лечения КСЕЛИРИ составила 49%, а для режима лечения ФОЛФИРИ – 48% ($p=0.76$). В конце лечения у 37% пациентов, получавших режим лечения КСЕЛИРИ, и у 26% пациентов, получавших режим лечения ФОЛФИРИ, не наблюдалось признаков болезни ($p=0.56$).

Уровень токсичности был одинаков у данных курсов лечения за исключением проявления нейтропении, которая наблюдалась преимущественно пациентов, принимающих ФОЛФИРИ.

Монтагнани и соавторы провели общий анализ рандомизированных исследований, сравнивающих режимы лечения ФОЛФИРИ и КСЕЛИРИ для метастатического колоректального рака, используя результаты трех вышеупомянутых исследований. Значительное снижение риска прогрессирования было показано в ФОЛФИРИ (относительный риск, 0.76; 95% доверительный интервал, 0.62-0.95; $p<0.01$), что частично является результатом плохой переносимости режима КСЕЛИРИ.

В соответствии с информацией из рандомизированного клинического исследования (Соуглакос и другие, 2012 год) по сравнению ФОЛФИРИ+бевацизумаб с КСЕЛИРИ+бевацизумаб не было выявлено значительной разницы по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости между курсами лечения. Пациенты были случайным образом распределены в группы для получения ФОЛФИРИ в комбинации с бевацизумабом (режим лечения А, $n=167$) или КСЕЛИРИ в комбинации с бевацизумабом (режим лечения В, $n=166$). Для режима лечения В курс лечения КСЕЛИРИ включал в себя прием капецитабина (1000 мг/м^2 дважды в день в течение 14 дней + 250 мг/м^2 иринотекан в 1 день). Средняя выживаемость без прогрессирования составила 10.0 и 8.9 месяцев; $p=0.64$, общая выживаемость – 25.7 и 27.5 месяцев; $p=0.55$, а процент положительного клинического ответа составлял 45.5% и 39.8%; $p=0.32$ для ФОЛФИРИ в комбинации с бевацизумабом и КСЕЛИРИ в комбинации с бевацизумабом, соответственно. У пациентов, принимающих КСЕЛИРИ+бевацизумаб, наблюдалась значительно более высокая частота проявления диареи, фебрильной нейтропении и ладонно-подошвенных кожных реакций, чем у пациентов, принимающих ФОЛФИРИ+бевацизумаб, с значительно более высокой частотой перерывов в терапии, снижением дозы и остановкой лечения.

исследованная в ходе многоцентрового, рандомизированного контролируемого исследования фазы II (AIO KRK 0604) поддерживает применение капецитабина (начальная доза 800 мг/м² в течение 2 недель каждые 3 недели) в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом для терапии первой линии метастатического колоректального рака. Случайным образом были отобраны 120 пациентов для режима КСЕЛИРИ с применением капецитабина (800 мг/м² дважды в день в течение двух недель с последующим 7-дневным перерывом в применении), иринотекана (200 мг/м² в качестве 30-минутной инфузии в 1 день каждые 3 недели), а также бевацизумаба (7.5 мг/м² в качестве 30-минутной инфузии в 1 день каждые 3 недели); случайным образом были отобраны 127 пациентов для лечения капецитабином (1000 мг/м² дважды в день в течение двух недель с последующим перерывом в лечении на срок в 7 дней), оксалиплатина (130 мг/м² в качестве 2 часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели), а также бевацизумаба (7.5 мг/м² в качестве 30-90-минутной инфузии в 1 день каждые 3 недели). Результаты последующего наблюдения за популяцией пациентов, участвовавших в исследовании, средней продолжительностью 26.2 месяца, приведены в таблице ниже:

Таблица 8. Основные результаты эффективности исследования AIO KRK

	КСЕЛОКС + бевацизумаб (Популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата: n=127)	Модифицированный КСЕЛИРИ + бевацизумаб (Популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата: n=120)	Относительный риск 95% доверительный интервал p-значение
Выживаемость без прогрессирования после 6 месяцев			
Популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата 95% доверительный интервал	76% 69-84%	84% 77-90%	-
Средняя выживаемость без прогрессирования			
Популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата 95% доверительный интервал	10.4 месяцев 9.0-12.0	12.1 месяцев 10.8-13.2	0.93 0.82-1.07 p=0.30
Средняя общая выживаемость			
Популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того	24.4 месяцев 19.3-30.7	25.5 месяцев 21.0-31.0	0.90 0.68-1.19 p=0.45

8499 - 2016

или иного препарата 95% доверительный интервал	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
---	--

Комбинированная терапия второй линии метастатического колоректального рака

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III (NO16967) поддерживает применение капецитабина в комбинации с оксалиплатином для лечения второй линии метастатического колоректального рака. В ходе настоящего испытания 627 пациентов с метастатическим колоректальным раком, которые ранее получали терапию иринотеканом в комбинации с режимом лечения с фторпиримидином в качестве терапии первой линии, были случайным образом отобраны для прохождения лечения посредством КСЕЛОКС или ФОЛФОКС-4. Схема приема препаратов в КСЕЛОКС и ФОЛФОКС-4 (без добавления плацебо или бевацизумаба) приведена в Таблице 6. КСЕЛОКС продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с ФОЛФОКС-4 в отношении выживаемости без прогрессирования для протокольной популяции и популяции пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата (см. Таблицу 9). Согласно результатам, эффективность КСЕЛОКС равноценна эффективности ФОЛФОКС-4 в отношении общей выживаемости (см. Таблица 9).

Средняя продолжительность последующего наблюдения в ходе первичного анализа для популяции пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата, составляет 2.1 года; информация анализа последующих дополнительных 6 месяцев наблюдения также приведена в Таблице 9.

Таблица 9. Основные результаты эффективности анализа не меньшей эффективности для Исследования NO16967.

Первичный анализ			
КСЕЛОКС (PPP*: n=251; ITT**: n=313)		ФОЛФОКС-4 (PPP*: n=252; ITT**: n=314)	
Популяция	Среднее время до События (Дни)	Относительный риск (97.5% доверительный интервал)	
Параметр: Выживаемость без прогрессирования			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Параметр: Общая выживаемость			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
Дополнительные 6 месяцев последующего наблюдения			
Популяция	Среднее время до События (Дни)	Относительный риск (97.5% доверительный интервал)	
Параметр: Выживаемость без прогрессирования			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	1.01 (0.83; 1.14)
Параметр: Общая выживаемость			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP = протокольная популяция; **ITT = популяция пациентов, включенных в исследование и принявших хотя бы одну дозу того или иного препарата.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

8499 - 2016

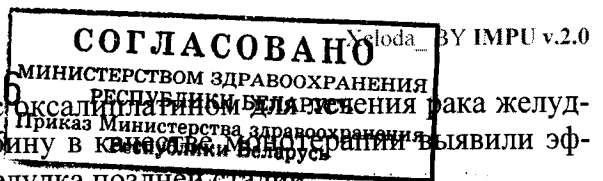
Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III терапии рака желудка поздней стадии, поддерживает применение капецитабина в качестве терапии первой линии рака желудка поздней стадии (ML17032). В ходе настоящего испытания 160 пациентов были случайным образом отобраны для прохождения лечения с применением капецитабина (1000 мг/м² дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении сроком в 7 дней) и цисплатина (80 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии каждые 3 недели). Общее количество пациентов, которое составило 156, было отобрано для прохождения лечения 5-флуороурацилом (5-ФУ) (800 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в день, продолжение инфузии в 1 по 5 день каждые три недели) и цисплатином (80 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели). Капецитабин в комбинации с цисплатином не уступал 5-флуороурацилу (5-ФУ) в комбинации с цисплатином в отношении выживаемости без прогрессирования в анализе в соответствии с протоколом (относительный риск – 0.81; 95% доверительный интервал – 0.631.04). Средняя выживаемость без прогрессирования составила 5.6 месяцев (капецитабин+цисплатин) по сравнению 5.0 месяцев (5-флуороурацил (5-ФУ)+цисплатин). Соотношение рисков для общей выживаемости было сопоставимо с соотношением рисков для выживаемости без прогрессирования (относительный риск 0.85; 95% доверительный интервал 0.64-1.13). Медиана выживаемости составила 10.5 месяцев (капецитабин+цисплатин) по сравнению с 9.3 месяцами (5-флуороурацил (5-ФУ)+цисплатин).

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III по сравнению капецитабина с 5-флуороурацилом (5-ФУ) и оксалиплатина с цисплатином у пациентов с раком желудка поздней стадии, поддерживает применение капецитабина в качестве терапии первой линии рака желудка поздней стадии (REAL-2). В ходе настоящего испытания случайным образом были отобраны 1002 пациента для факториального дизайна исследования 2-на-2 посредством одного и следующих 4 режимов лечения:

- ECF: эпирубицин (50 мг/м² в качестве болюса в 1 день каждые 3 недели), цисплатин (60 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели) и 5-флуороурацил (5-ФУ) (200 мг/м², ежедневные продолжительные инфузии посредством сердечного катетера).
- ECX: эпирубицин (50 мг/м² в качестве болюса в 1 день каждые 3 недели), цисплатин (60 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели) и капецитабин (625 мг/м² дважды в день на продолжительной основе).
- EOF: эпирубицин (50 мг/м² в качестве болюса в 1 день каждые 3 недели), оксалиплатин (130 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели) и 5-флуороурацил (5-ФУ) (200 мг/м², ежедневные продолжительные инфузии посредством сердечного катетера).
- EOX: эпирубицин (50 мг/м² в качестве болюса в 1 день каждые 3 недели), оксалиплатин (130 мг/м² в качестве 2-часовой инфузии в 1 день каждые 3 недели) и капецитабин (625 мг/м² дважды в день на продолжительной основе).

Первичный анализ эффективности в протокольной популяции продемонстрировал не меньшую эффективность в отношении общей выживаемости для режимов лечения капецитабином по сравнению с 5-флуороурацилом (5-ФУ) (относительный риск – 0.86; 95% доверительный интервал – 0.8-0.99) и для режимов лечения оксалиплатином по сравнению с цисплатином (относительный риск – 0.92; 95% доверительный интервал – 0.80-1.1). Средняя общая выживаемость составила 10.9 месяцев для режима лечения капецитабином и 9.6 месяцев для режима лечения 5-флуороурацилом (5-ФУ). Средняя общая выживаемость составила 10.0 месяцев для режима лечения цисплатином и 10.4 месяцев для режима лечения оксалиплатином.

8499 - 2016



Капецитабин также применялся в комбинации с оксалиплатином для лечения рака желудка поздней стадии. Исследования по капецитабину в комбинации выявили эффективность капецитабина в отношении рака желудка поздней стадии.

Рак толстой кишки, колоректальный рак и рак желудка поздней стадии: мета-анализ

Мета-анализ шести клинических испытаний (исследования SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) поддерживает замену 5-флуороурацила (5-ФУ) на капецитабин в качестве монотерапии и комбинированной терапии рака желудочно-кишечного тракта. Сводный анализ включает в себя информацию о 3097 пациентах, проходивших режимы лечения с применением капецитабина, а также о 3074 пациентах, получавших режимы лечения с применением 5-флуороурацила (5-ФУ). Средняя продолжительность общей выживаемости составила 703 дня (95% доверительный интервал: 671-745) у пациентов, проходивших режимы лечения с капецитабином, и 683 дня (95% доверительный интервал: 646-715) у пациентов, проходивших режимы лечения с 5-флуороурацилом (5-ФУ). Соотношение рисков для общей выживаемости составил 0.94 (95% доверительный интервал: 0.89-1.00, $p=0.0489$), что указывает на не меньшую эффективность режимов лечения с применением капецитабина по сравнению с 5-флуороурацилом (5-ФУ).

Рак молочной железы

Комбинированная терапия капецитабином и доцетакселом местнораспространенного или метастатического рака молочной железы

Информация, полученная в ходе многоцентрового, рандомизированного, контролируемого клинического испытания фазы III поддерживает применение капецитабина в комбинации с доцетакселом для терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы после неуспеха цитотоксической химиотерапии, которая включает антрациклин. В ходе настоящего испытания 255 пациентов были случайным образом отобраны для прохождения лечения капецитабином (1250 мг/м^2 дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении сроком в 1 неделю) и доцетакселом (75 мг/м^2 в качестве часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели). 256 пациентов были случайным образом отобраны для монотерапии доцетакселом (100 мг/м^2 в качестве часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели). Показатель выживаемости был выше у комбинированного режима капецитабин+доцетаксел ($p=0.0126$). Показатель средней выживаемости составил 442 дня (капецитабин+доцетаксел) по сравнению с 352 дня (монотерапия доцетакселом). Общий объективный процент положительного клинического ответа в рандомизированных группах (оценка исследователя) составил 41.6% (капецитабин+доцетаксел) по сравнению с 29.7% (только доцетаксел); $p<0.0058$. Период времени до прогрессирования заболевания был выше у комбинированного режима капецитабин+доцетаксел ($p<0.0001$). Среднее время прогрессирования составило 186 дней (капецитабин+доцетаксел) по сравнению с 128 днями (лишь доцетаксел).

Применение капецитабина в качестве монотерапии после неуспеха терапии, содержащей таксаны и антрациклин, и у пациентов, которым терапия антрациклином не показана

Информация, полученная в ходе двух многоцентровых контролируемых клинических испытаний фазы II, поддерживает применение капецитабина в качестве монотерапии для лечения пациентов после неудачного применения режимов химиотерапии, содержащих таксаны и антрациклин, или для пациентов, которым терапия антрациклином не показана. В ходе данных испытаний пациенты общим количеством в 236 человек проходили лечение капецитабином (1250 мг/м^2 дважды в день в течение 2 недель с последующим перерывом в лечении сроком в 1 неделю). Общий объективный процент положительного клинического ответа в рандомизированных группах (оценка исследователей) составил 20% (первое испытание) и 25% (второе испытание). Среднее время прогрессирования составило 93 дня и 98 дней. Показатель средней выживаемости составил 384 дня и 373 дня.

Все показания

В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии или капецитабин в комбинации с разными режимами химиотерапии по многим показаниям (рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта и рак молочной железы), было выявлено, что у пациентов, у которых отмечалось развитие ладонно-подошвенного синдрома, выживаемость без прогрессирования была выше в сравнении с группой пациентов без развития данного синдрома: средняя общая выживаемость составила 1100 дней (95% доверительный интервал – 1007-1200) по сравнению с 691 днями (95% доверительный интервал – 638-754) с относительным риском 0.61 (95% доверительный интервал – 0.56-0.66).

Детская популяция

Европейское агентство лекарственных средств отклонило требование проведения исследований препарата Кселода® во всех подгруппах детской популяции в отношении аденокарциномы толстой и прямой кишки, аденокарциномы желудка и аденокарциномы молочной железы (см. раздел 4.2 для информации по педиатрическому применению).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические свойства капецитабина изучали в дозах от 502 до 3514 мг/м² в сутки. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) на 1 и 14 день были одинаковы. Площадь кривой (AUC) 5-флуороурацила (5-ФУ) увеличивалась к 14 дню на 30-35%. Сокращение дозы капецитабина понижает системное воздействие 5-флуороурацила (5-ФУ) в зависимости от дозы в связи с нелинейной фармакокинетикой активных метаболитов.

Всасывание

После приема внутрь капецитабин всасывается быстро и полностью, после чего происходит его трансформация в метаболиты, 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР). Пища уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой (AUC) 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина (5'-ДФУР) и следующего метаболита 5-флуороурацила (5-ФУ) влияет незначительно. При назначении капецитабина после приема пищи в дозе 1250 мг/м² на 14 день максимальные концентрации в плазме (C_{max} в мкг/мл) капецитабина, 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидина (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина (5'-ДФУР), 5-флуороурацила (5-ФУ) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ) составили соответственно: 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 и 5.46 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max} в часах) 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·ч/мл, соответственно.

Распределение

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

Метаболизм

Капецитабин первично метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидина (5'-ДФЦТ), который затем трансформируется в 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) под действием цитидиндезаминазы, находящейся в основном в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита 5-флуороурацила (5-ФУ) происходит преимущественно в ткани опухоли под

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

8499

Xeloda_BY IMPU v.2.0

-2016

действием опухолевого ангиогенного фактора тимидинфосфорилазы (ThyPase). Ферменты, вовлеченные в каталитическую реакцию тимидинфосфорилирования в опухолевых тканях, а также в нормальных тканях, но преимущественно в более низких уровнях. Последующая ферментная биотрансформация капецитабина в 5-флуороурацил (5-ФУ) ведет к образованию более высоких концентраций в опухолевых тканях. В случаях с колоректальными опухолями формирование 5-флуороурацила (5-ФУ) преимущественно происходит в стромальных клетках опухоли. После перорального применения капецитабина пациентами, страдающими от колоректального рака, соотношение содержания 5-флуороурацила (5-ФУ) в колоректальных опухолях к примыкающим тканям составляет 3.2 (от 0.9 до 8.0). Соотношение содержания 5-флуороурацила (5-ФУ) из опухолей к плазме составляет 21.4 (от 3.9 до 59.9, n=8), в то время как уровень содержания из здоровых тканей к плазме составлял 8.9 (от 3.0 до 25.8, n=8). В соответствии с проведенными измерениями активность тимидинфосфорилазы в 4 раза выше в первичной колоректальной опухоли, чем и примыкающих здоровых тканях. В соответствии с иммуногистохимическими исследованиями содержание тимидинфосфорилазы наиболее высокое в стромальных клетках опухоли.

Далее 5-флуороурацил (5-ФУ) катаболизируется посредством фермента дигидропиридиндегидрогеназы (ДПД) в менее токсичный дигидро-5-фторурацила (ФУН₂). Дигидропиридиназа расщепляет пиримидиновое кольцо до образования 5-фторуридопропионовой кислоты (ФУПК). В заключении β-уреидопропионаза расщепляет 5-фторуридопропионовую кислоту (ФУПК) до α-фтор-β-аланина (ФБАЛ), который выводится из организма вместе с мочой. Активность дигидропиридиндегидрогеназы (ДПД) представляет собой стадию, лимитирующую скорость реакции. Дефицит дигидропиридиндегидрогеназы (ДПД) может привести к повышенной токсичности капецитабина (см. раздел 4.3 и 4.4).

Выведение

Период полувыведения из организма (T_{1/2}) капецитабина, 5'-дезоксидеозокси-5-фторцитидина (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидеозокси-5-фторуридина (5'-ДФУР), 5-флуороурацила (5-ФУ) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ) составляет 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 и 3.23 часа, соответственно. После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Большая часть (95.5%) принятой дозы капецитабина выводится с мочой. Выведение с калом минимально (2.6%). Основным метаболитом в моче является α-фтор-β-аланин (ФБАЛ), на который приходится 57% принятой дозы. Около 3% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.

Комбинированная терапия

В соответствии с исследованиями фазы I какое-либо воздействие капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела и наоборот (C_{max} и площадь кривой (AUC)), а также воздействие доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5'-дезоксидеозокси-5-фторуридина (5'-ДФУР) не обнаружены.

Фармакокинетика в особых клинических группах

Популяционный фармакокинетический анализ был проведен после лечения капецитабином (1250 мг/м² дважды в день) у 505 пациентов с колоректальным раком. Пол, наличие или отсутствие метастазов в печени на исходном уровне, общее состояние онкологического больного по шкале Карновского, общий билирубин, альбумин в сыворотке, сывороточная аспартатаминотрансфераза и аланин-аминотрансфераза не имеют значительного статистического воздействия на фармакокинетику 5'-дезоксидеозокси-5-фторуридина (5'-ДФУР), 5-флуороурацила (5-ФУ) и α-фтор-β-аланина (ФБАЛ).

Пациенты с нарушением функции печени в связи с наличием метастазов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Минздрава Республики Беларусь
возможное повышение

фармакокинетическим исследованием у пациентов с наличием от легкой до тяжелой степени нарушения функции печени в связи с метастазами в печень отмечено биологическая усвояемость капецитабина и воздействия 5-флуороурацила (5-ФУ) по сравнению с пациентами, не имеющими нарушения функции печени. Информация по фармакокинетике по пациентам с тяжелой степенью нарушения функции печени отсутствует.

Пациенты с нарушением функции почек

В соответствии с популяционным фармакокинетическим исследованием у пациентов с наличием от легкой до тяжелой степени нарушения функции почек наблюдается отсутствие воздействия клиренса креатинина на фармакокинетику неизмененного препарата и 5-флуороурацила (5-ФУ). Клиренс креатинина влияет на систематическое воздействие 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина (5'-ДФУР) (увеличение площадь кривой (AUC) на 35% при снижении клиренса креатинина на 50%) и α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) (увеличение площадь кривой (AUC) на 114% при снижении клиренса креатинина на 50%). α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) представляет собой метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью.

Пациенты пожилого возраста

В соответствии с популяционным фармакокинетическим анализом, который включает в себя широкий диапазон возраста (от 27- 86 лет), а также включает 234 (46%) пациентов, чей возраст превышает или равен 65, возраст не влияет на фармакокинетику 5'-дезоксидезокси-5-фторуридина (5'-ДФУР) и 5-флуороурацила (5-ФУ). Кривая площади (AUC) α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) увеличивалась с возрастом (увеличение возраста больных на 20% сопровождалось увеличением кривой площади (AUC) α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) на 15%), что, вероятно, обусловлено изменением функции почек.

Этнический фактор

После перорального приема 825 мг/м² капецитабина дважды в день в течение 14 дней, у пациентов из Японии (n=18) наблюдался сниженный уровень C_{max} на 36% и сниженная площадь кривой (AUC) на 24% по сравнению с пациентами-европеоидами (n=22). У пациентов из Японии также наблюдался сниженный уровень C_{max} на 36% и сниженная площадь кривой (AUC) при приеме α -фтор- β -аланина (ФБАЛ) по сравнению с пациентами-европеоидами. Клиническая значимость данных различий неизвестна. Не наблюдались значительные различия при воздействии прочих метаболитов (5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ) и 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) и 5-флуороурацил (5-ФУ)).

5.3 Данные доклинической безопасности

В ходе исследования токсичности многократных доз ежедневное пероральное применение капецитабина на яванских макаках и мышах привело к проявлению токсического воздействия на желудочно-кишечный тракт, лимфоидную и гемопоезическую системы, характерного для фторпиримидинов. Данные токсические воздействия обратимы. При применении капецитабина наблюдалась кожная токсичность, заключающаяся в дегенеративных/регрессивных изменениях. Капецитабин не имеет печеночной токсичности и токсичности в отношении центральной нервной системы. Наблюдалась сердечно-сосудистая токсичность (например, удлинение интервалов PR и QT) у яванских макаков после внутривенного введения (100 мг/кг), но не после многократного перорального приема (1379 мг/м²/день).

2-летнее исследование канцерогенности на мышах не выявило доказательств канцерогенности капецитабина.

В течение стандартных исследований репродуктивной функции у самок мышей, получающих капецитабин, тем не менее, данный эффект был обратим после периода без приема препарата. Кроме того, в ходе 13-недельного исследования репродуктивные органы самцов мышей претерпели атрофические и дегенеративные изменения; тем не менее, данные эффекты были обратимы после периода без приема препарата (см. раздел 4.6).

При проведении исследования эмбриотоксичности и тератогенности на мышцах наблюдались повышения резорбции плода в зависимости от дозы, а также тератогенность. В случаях с макаками наблюдались выкидыши и эмбриолетальность при применении высоких доз, но не наблюдалось признаков тератогенности.

Капецитабин не проявляет мутагенности *in vitro* к бактериям (тест Эймса) или клеткам млекопитающих (Анализ геной мутации Китайского хомячка V79/Тест мутации гена гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы). Тем не менее, подобно прочим нуклеозидным аналогам (т.е. 5-флуороурацил (5-ФУ)), капецитабин способен вызывать разрывы хромосом в лимфоцитах человека (*in vitro*). Также наблюдалась положительная тенденция при проведении микроядерного теста на клетках костного мозга мышей (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактоза безводная, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза (3 мПа·с), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки

Гипромеллоза (6 мПа·с), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172), тальк.

6.2. Несовместимость

Не установлено.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 6 (таблетки 150 мг) или 12 (таблетки 500 мг) блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку (таблетки 150 мг) наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении

8499 - 2016

Особые требования отсутствуют.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе/заявителе

Владелец регистрационного удостоверения:

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель:

Экселла ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Excella GmbH & Co. KG, Nuernberger Str. 12, 90537 Feucht, Germany

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять на адрес ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220073, г. Минск, 1-й Загородный пер., 20, 8-й этаж, кабинет 20.

Тел.: +375 17 256 23 08; факс: +375 17 256 23 06.

Email: belarus.safety@roche.com

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь