

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
**КАПЕЦИТАБИН**

Регистрационный номер: ЛП-040321

Торговое наименование: Капецитабин

Международное непатентованное название: капецитабин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**  
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг, содержит: Действующее вещество: капецитабин — 150,00 мг.

Вспомогательные вещества (в/до): целлюлоза микрокристаллическая — 78,00 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 59,40 мг; краскармеллоза натрия — 9,00 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,10 мг; повидон К25 — 15,00 мг; крахмал картофельный — 6,00 мг; магния стеарат — 3,00 мг. Состав оболочки: гипромеллоза — 5,13 мг; макрогол-4000 — 1,26 мг; титана диоксид — 2,61 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг, содержит: Действующее вещество: капецитабин — 500,00 мг.

Вспомогательные вещества (в/до): целлюлоза микрокристаллическая — 260,00 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 196,00 мг; краскармеллоза натрия — 30,00 мг; кремния диоксид коллоидный — 8,10 мг; повидон К25 — 15,00 мг; крахмал картофельный — 20,00 мг; магния стеарат — 10,00 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза — 17,10 мг; макрогол-4000 — 4,20 мг; титана диоксид — 8,70 мг.

**Описание:**

Дозировка 150 мг Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видно ядро белого или почти белого цвета. Дозировка 500 мг Капсулообразные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с риской с одной стороны. На поперечном разрезе видно ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противопухолевое средство, антиметаболит

**Код АТХ: L01BC06**

**Фармакологические свойства**

**Фармадинамика**

Капецитабин — производное фторпиримидина карбамата, пероральной цитостати, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, но *in vivo* превращается во фторурацил (ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли до лимфогенного опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилата, что приводит к минимизации воздействия ФУ на здоровые ткани организма. Последняя теловая ферментальная биотрансформация капецитабина в ФУ создает более высокие концентрации препарата в ткани опухоли, чем в окружающих здоровых тканях. После перорального применения капецитабина пациентам с colorectal раком (N=8) концентрации ФУ в ткани опухоли больше его концентрации в прилегающих здоровых тканях в 3,2 раза (диапазон от 0,9 до 8,0). Соотношение концентрации ФУ в ткани опухоли и плазме — 21,4 (диапазон от 3,3 до 59,9), соотношение его концентрации в здоровых тканях и в плазме — 8,9 (диапазон от 3,0 до 25,8). Активность тимидинфосфорилазы в первой-колоректальной опухоли так же в 4 раза выше, чем в прилегающих здоровых тканях. В опухолевых клетках у больных раком молочной железы, желудка, колоректальным раком, раком шейки матки и яичников, содержится больше тимидинфосфорилазы, способной превращать 5-ФДУР (5-фтор-2-дезоксидеокси-ФУ) в ФУ, чем в соответствующих здоровых тканях. Как здоровые, так и опухолевые клетки метабализуют ФУ в 5-фтор-2-дезоксидеозинсукцинат (ФДУМС) и 5-фторурацил трифосфат (ФУТ). Эти метаболиты повреждают клетки посредством двух различных механизмов. Во-первых, ФДУМС и фоллатный кофактор N<sup>10</sup>-метилентетрагидрофолат связывается с тимидилат синтазой (ТС) с образованием ковалентно связанного третичного кофактора, что, в свою очередь, крайне важно для синтеза ДНК, так что недостаток этого вещества может привести к угнетению клеточного деления.

Во-вторых, в процессе синтеза РНК трансферриновые ферменты ядра могут ошибочно включить в нее ФУТФ вместо уридина трифосфата (УТФ). Эта метаболитическая «ошибка» нарушает процессии РНК и синтез белка.

**Фармакокинетика**

**Всасывание** После приема внутрь капецитабин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), после чего происходит его трансформация в метаболиты 5-дЕДУР (5-дифлуридин) и 5-ФДУР. Одновременный прием пищи уменьшает скорость всасывания капецитабина, однако на величину площади под кривой концентрации-времени (AUC) 5-ФДУР и следующего метаболита 5-ФУ — влияет незначительно. При приеме препарата в дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> на 14-й день жизни максимальные концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) капецитабина, 5-ФДУЦТ, 5-ФДУР и неактивного метаболита альфа-фтор-бета аланина (ФБАЛ) на 1-й день составили соответственно 44,7; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46 мкг/мл. Время достижения C<sub>max</sub> составило 1,5; 2,0; 2,0; 2,0 и 3,34 ч, а AUC<sub>0-∞</sub> — 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3 мкг\*ч/мл соответственно.

**Распределение (взвешиваясь белками)**

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

**Метаболизм**

Метаболизируется в печени под воздействием карбоксиластеразы до метаболита 5-ДДУЦТ, который затем трансформируется в 5-ФДУР под действием цитидиндезаминазы, в основном, в опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилата.

AUC для ФУ в 2-23 раза меньше, чем после внутривенного струйного введения ФУ в дозе 600 мг/м<sup>2</sup>. Метаболиты капецитабина становятся цитотоксичными только после превращения в ФУ и метаболиты ФУ.

Далее ФУ катаболизируется с образованием неактивных метаболитов — дигидро-5-фторурацила (ФУН2), 5-фторуредидропириновой кислоты (ФУПК) и ФБАЛ; это продукт происходит под воздействием дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), активность которой ограничивает скорость реакции.

**Высоедение**

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) капецитабина, 5-ФДУЦТ, 5-ФДУР, ФУ и ФБАЛ составляет соответственно, 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 2,23 часа, соответственно. Фармакокинетические параметры капецитабина, 5-ДДУЦТ и 5-ФДУР на 1-й и 14-й день одинаковы. AUC ФУ увеличивается за 14-ю день на 30–35%, и больше не возрастает (22-й день). В диализе терапевтически дозы фармакокинетические параметры капецитабина и его метаболитов, за исключением ФУ, неост зависят от функции почек. После приема капецитабина внутрь его метаболиты выводятся преимущественно почками — 95,5%, кишечником — 2,6%. Основным метаболитом в моче является ФБАЛ, который подвергается дальнейшей трансформации.

Около 3% принятой дозы выводится почками в неизменном виде.

**Комбинированная терапия**

Какого-либо воздействия капецитабина на фармакокинетику доцетаксела или паклитаксела (C<sub>0</sub> и AUC), а также воздействия доцетаксела или паклитаксела на фармакокинетику 5-ФДУР (основного метаболита капецитабина) не обнаружено.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

Пол, наличие или отсутствие метастаз в печень до начала лечения, индекс обострения состояния пациента, концентрация общего билирубина, сывороточного альбумина, активности аспартатаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациентов с раком толстой кишки не оказывали достоверного влияния на фармакокинетику 5-ФДУР, ФУ и ФБАЛ.

**Пациенты с печеночной недостаточностью, обусловленной метастатическим поражением печени** У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, обусловленных метастазами, клинически значимого изменения фармакокинетики и биодоступности капецитабина не происходит. Однако по фармакокинетике у больных с тяжелой формой нарушениям функции печени отсутствуют.

**Результаты фармакокинетического исследования** показывают, что при различной степени (от легкой до тяжелой) почечной недостаточности фармакокинетика неизменного препарата ФУ не зависит от клиренса креатинина (КК). КК влияет на величину AUC 5-ФДУР (увеличение AUC на 35% — при снижении КК на 50%) и ФБАЛ (увеличение AUC на 114% при снижении КК на 50%). ФБАЛ — метаболит, не обладающий антипролиферативной активностью, 5-ФДУР — непосредственный предшественник ФУ.

**Пациенты пожилого возраста**

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

**Раса**

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

**Показания к применению**

**Рак молочной железы**

— комбинированная терапия с доцетакселом метастазоспораженного или метастатического рака молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включавшей препарат трастузумаб; адъювантная терапия — метастатическое колоректального рака.

— монотерапия метастазоспораженного или метастатического рака молочной железы, резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к ним.

**Колоректальный рак**

— адъювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения;

— терапия метастатического колоректального рака.

**Рак желудка**

— терапия первой линии распространенного рака желудка.

**Противопоказания**

— Повышенная чувствительность к капецитабину и/или любым другим компонентам препарата.

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

— Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы) как в для других фторпиримидинов.

— Одновременный прием сорвудина или его структурных аналогов, тали бривудина.

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

— Печеночная недостаточность тяжелой степени.

— Тяжелая лейкопения.

— Низкое содержание нейтрофилов <1,5 × 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов <100 × 10<sup>9</sup>/л.

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

— Беременность и период кормления грудью.

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

**С осторожностью**

При снижении лейкоцитов (LBC), артерии и тромбоциты в анализе, почечной недостаточности средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин) или печеночной недостаточности, либо при гиперкальциемии, стабилизации центральной и периферической нервной системы, сахарном диабете и нарушениях водно-электролитного баланса, возрасте старше 60 лет. Одновременное применение с серовальными антикоагулянтами курмаринового ряда, наследственным дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания. Во время терапии капецитабином и как минимум в течение 3 месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

**Способ применения и дозы**

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

**Стандартный режим дозирования**

**Монотерапия**

**Колоректальный рак, рак толстой кишки и рак молочной железы**

1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, утром и вечером (2500 мг/м<sup>2</sup> в сутки), в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

**Комбинированная терапия**

В комбинации с доцетакселом: 1500 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, утром и вечером (3000 мг/м<sup>2</sup> в сутки), в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом. В комбинации с паклитакселем: 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом, в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели в виде инфузии в течение 1 ч.

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

**Колоректальный рак и рак желудка**

В составе комбинированной терапии доза препарата Капецитабин должна быть снижена до 800–1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом или до 625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки при непрерывном режиме.

В составе комбинированной терапии с иринотеканом (режим XELIRI) рекомендуемая доза препарата Капецитабин составляет 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Добавление иммунобиологических препаратов к комбинированной терапии не влияет на дозу препарата Капецитабин.

Противораковые средства с премедикацией для обеспечения адекватной гидратации применяются перед введением цисплатина и оксалиплатина согласно инструкции. Дозы по применению цисплатина в онкологии должны быть снижены до 1/3 от дозы при непрерывном режиме.

В адъювантной терапии рака толстой кишки рекомендованная продолжительность терапии препаратом Капецитабин составляет 6 месяцев, т.е. 8 курсов.

**В комбинации с цисплатином**

По 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с цисплатином (80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 2 ч, первая инфузия назначается в первый день цикла). Первая доза препарата Капецитабин применяется в течение 1-й день цикла терапии, последняя — утром на 15-й день.

**В комбинации с оксалиплатином или оксалиплатином и бевацизумабом**

По 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с оксалиплатином или оксалиплатином и бевацизумабом. Первая доза препарата Капецитабин назначается вечером в 1-й день цикла терапии, последняя — утром на 15-й день. Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30-90 мин, первая инфузия назначается в 1-й день цикла. После бевацизумаба вводится оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в инфузия в течение 2 ч.

**В комбинации с элифремином и препаратом на основе платины**

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

**В комбинации с иринотеканом или иринотеканом и бевацизумабом**

Рекомендуемая доза препарата Капецитабин составляет 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом в комбинации с иринотеканом или иринотеканом и бевацизумабом.

Иринотекан вводится в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30 мин, первая инфузия в 1-й день цикла.

Бевацизумаб вводится в дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели, в/в инфузия в течение 30–90 мин, первая инфузия назначается в 1-й день цикла.

Представленные ниже таблицы показывают методы расчета стандартной и сниженной дозы препарата Капецитабин для начальной дозы 1250 мг/м<sup>2</sup> или 1000 мг/м<sup>2</sup>.

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза — по 1250 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки			
	Полная доза 1250 мг/м <sup>2</sup>	Количество таблеток 150 мг или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки — утром и вечером)	Сниженная доза (75% от начальной дозы) 950 мг/м <sup>2</sup>	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 625 мг/м <sup>2</sup>
≤1,26	1500	1	3	1150
1,27–1,38	1850	1	3	1300
1,39–1,52	1800	2	3	1450
1,53–1,66	2000	1	4	1500
1,67–1,78	2150	1	4	1650
1,79–1,92	2300	2	4	1800
1,93–2,06	2500	2	5	1950
2,07–2,18	2650	1	5	2000
≥2,19	2800	2	5	2150

Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Доза — по 1000 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки			
	Полная доза 1000 мг/м <sup>2</sup>	Количество таблеток 150 мг или 500 мг на прием (на каждый прием 2 раза в сутки — утром и вечером)	Сниженная доза (75% от начальной дозы) 750 мг/м <sup>2</sup>	Сниженная доза (50% от начальной дозы) 500 мг/м <sup>2</sup>
≤1,26	1150	1	2	800
1,27–1,38	1300	2	2	1000
1,39–1,52	1450	3	2	1100
1,53–1,66	1500	4	2	1200
1,67–1,78	1750	5	2	1300
1,79–1,92	1800	2	3	1400
1,93–2,06	2000	1	4	1500
2,07–2,18	2150	1	4	1600
≥2,19	2300	2	4	1750

**Коррекция дозы в ходе терапии**

**Общие рекомендации**

Токсические явления препарата Капецитабин можно устранить симптоматической терапией и/или коррекцией дозы препарата (прерыва лечение или уменьшая дозу препарата). Если дозу следует снизить, нельзя увеличивать ее впоследствии.

Если по оценке лечащего врача токсический эффект препарата не имеет серьезного или угрожающего жизни больного характера, лечение может быть продлено в начальной дозе без ее уменьшения или прерывания терапии.

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

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

При развитии признаков токсичности 4-й степени лечение следует прекратить или временно прервать до купирования или уменьшения симптомов до 3-ей степени, после чего применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей 50% от начальной. Пациент должен немедленно сообщить врачу о развивающихся у него нежелательных явлениях. Следует немедленно прекратить прием препарата Капецитабин при возникновении токсичности тяжелой или средней степени тяжести. Если из-за токсических явлений было пропущено несколько приемов препарата, то эти дозы не возмещаются.

**Гематологическая токсичность**

Не следует применять капецитабин у пациентов с исходным уровнем нейтрофилов менее 1,5 × 10<sup>9</sup>/л или исходным уровнем тромбоцитов менее 100 × 10<sup>9</sup>/л. Следует прервать терапию капецитабином, если в ходе плановой оценки лабораторных показателей отмечены нейтрофилов менее 1,0 × 10<sup>9</sup>/л, количество тромбоцитов менее 75 × 10<sup>9</sup>/л (гематологическая токсичность 3-й или 4-й степени).

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

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Капецитабин.

Степень токсичности НСЦ*	Изменение дозы в ходе цикла терапии	Коррекция дозы в ходе следующего цикла терапии (% от начальной дозы)
• 0-я степень	Продолжать в той же дозе	Продолжать в той же дозе
• 1-ое появление	• 2-ой степени	100%
• 2-ое появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	75%
• 3-е появление	• 3-ей степени	50%
• 4-ое появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
• 1-ое появление	• 2-ой степени	75%
• 2-ое появление	Прервать терапию до разрешения до степени 0-1	50%
• 3-е появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо
• 1-ое появление	Полностью прекратить терапию ИЛИ, если врач считает, что в интересах пациента продолжить лечение, прервать терапию до степени 0-1	50%
• 2-ое появление	Полностью прекратить терапию	Не применимо

\* В соответствии с общими критериями токсичности Группы по проведению клинических исследований Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 1) или общими терминскими критериями нежелательных явлений Программы по оценке протипухолевой терапии Национального онкологического института США (CTCAE, версия 3). Критерии токсичности ладно-подкошленного синдрома и гиперибилиемии подробно описаны в разделе «Особые указания».

**Общие рекомендации при комбинированной терапии**

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

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

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

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

Данные рекомендации не относятся к пациентам с особыми групп пациентов.

**Коррекция дозы в особых случаях**

**Нарушения функции печени** и пациентов с метастазами в печень

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

**Нарушения функции почек**

Рекомендуется уменьшать начальную дозу до 75% от 1250 мг/м<sup>2</sup> у пациентов с исходной почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–50 мл/мин) по формуле Cockcroft-Gault), не требуется коррекция дозы при начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (КК 51–80 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется.

В случае возникновения у пациента нежелательного явления 2-ой, 3-ей или 4-ой степени тяжести, необходимо тщательный мониторинг и немедленный перерыв продолжительной терапии с целью последующей коррекции дозы препарата в соответствии с рекомендациями, указанными в таблице 3. Если рассчитанный клиренс креатинина снижается со времени проведения терапии до уровня менее 30 мл/мин, терапию препаратом следует прекратить. Рекомендации по коррекции дозы препарата при почечной недостаточности средней степени тяжести относятся как к монотерапии, так и к комбинированной терапии. Расчет дозы указан в таблицах 1 и 2.

**Дети**

Безопасность и эффективность капецитабина у детей не изучалась.

**Пациенты пожилого и старческого возраста**

Коррекция начальной дозы при монотерапии препаратом Капецитабин не требуется. Однако