

МНН

Капецитабин

Лекарственная форма

таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство, антиметаболит, является пролекарством, превращающимся в цитотоксическое соединение - фторурацил. Образование фторурацила происходит в ткани опухоли под влиянием опухолевого ангиогенного фактора - тимидинфосфорилазы, вследствие чего системное воздействие фторурацила на здоровые ткани организма минимально. Последовательный ферментный метаболизм в фторурацила создает в опухолевых клетках высокие концентрации последнего (активность тимидинфосфорилазы в первичной опухоли в 4 раза выше, чем в здоровой ткани).

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая (пища уменьшает всасывание).

Метаболизируется в печени под воздействием карбоксилэстеразы до метаболита 5'-дезоксидифлюорцитидина (5'-ДФЦТ), который затем трансформируется в 5'-дезоксидифлюорурidine (5'-ДФУР) под действием цитидиндезаминазы в печени и опухолевых тканях. Дальнейшая трансформация до активного цитотоксического метаболита 5-ФУ происходит в опухоли под воздействием тимидинфосфорилазы. Концентрация 5-ФУ и его активного фосфорилированного производного в опухоли значительно превышает его содержание в здоровых тканях, благодаря чему обеспечивается относительная селективность цитотоксического эффекта.

Для капецитабина, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР и 5-ФУ связь с белками плазмы составляет соответственно 54%, 10%, 62%, 10%; AUC - 7.4 мг/мл/ч, 5.21 мг/мл/ч, 21.7 мг/мл/ч и 1.63 мг/мл/ч. T_{Стах} - 2 ч. Затем концентрации снижаются по экспоненте, T_{1/2} - 0.7-1.14 ч. T_{Стах} альфа-фтор-бета-аланина (ФБА) - продукта распада 5-ФУ - 3 ч, T_{1/2} - 3-4 ч.

Выводится преимущественно почками (84% дозы), в т.ч. 57% - в виде ФБА. У больных с почечной недостаточностью при снижении КК на 50% концентрация ФБА повышается на 45%.

Показания к применению

Моно- или комбинированная терапия с доцетакселом рака молочной железы (местнораспространенного или метастазирующего), в т.ч. резистентного к паклитакселу и антрациклинам (или при наличии противопоказаний к последним).

Терапия первой линии метастазирующего рака толстой кишки. Терапия первой линии распространенного рака желудка.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к фторпиримидину, фторурацилу), одновременный прием соривудина или его структурных аналогов (в т.ч. бривудина), установленный дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы, тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

ИБС, почечная/печеночная недостаточность, пожилой возраст (60 лет и старше), одновременный прием с антикоагулянтами кумаринового ряда.

Режим дозирования

Внутрь, через 30 мин после еды, в суточной дозе 2.5 г/кв.м/сут (за 2 приема) в течение 2 нед, с последующим перерывом на 1 нед.

Расчет суммарной суточной дозы в зависимости от поверхности тела: менее 1.24 кв.м - 3 г, 1.25-1.36 кв.м - 3.3 г, 1.37-1.51 кв.м - 3.6 г, 1.52-1.64 кв.м - 4 г, 1.65-1.76 кв.м - 4.3 г, 1.77-1.91 кв.м - 4.6 г, 1.92-2.04 кв.м - 5 г, 2.05-2.17 кв.м - 5.3 г, более 2.18 кв.м - 5.6 г. Проявления токсичности в период лечения можно устранить симптоматической терапией и/или уменьшением дозы.

Изменение дозы в зависимости от степени токсических явлений (Канадская классификация цитотоксичности):

I ст. - дозу не меняют.

II ст. - при первом появлении признаков токсичности необходимо прекратить терапию до тех пор, пока они не исчезнут или не уменьшатся до I ст. Лечение возобновляют со 100% рекомендованной дозы; при втором появлении признаков токсичности - с 75%, при третьем появлении - с 50%; при четвертом появлении признаков токсичности препарат отменяют;

III ст. - при первом появлении признаков токсичности необходимо прекратить терапию до тех пор пока они не исчезнут или не уменьшатся до I ст. Лечение возобновляют с 75% рекомендованной дозы; при втором появлении признаков токсичности - с 50%; при третьем появлении признаков токсичности препарат отменяют;

IV ст. - препарат отменяют.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, стоматит, запоры, боли в эпигастрии, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, снижение аппетита, кандидоз полости рта, эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, икота, желудочно-кишечное кровотечение, холестатический гепатит, гипербилирубинемия.

Со стороны нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, парестезии, нарушения сна (в т.ч. сонливость, бессонница), астения, головная боль, головокружение, периферическая полинейропатия, спутанность сознания, энцефалопатия, атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации, депрессия.

Со стороны кожных покровов: ладонно-подошвенный синдром (парестезии; отек, гиперемия и шелушение кожи, образование волдырей), дерматит, эритематозная сыпь, сухость, зуд, гиперпигментация, трещины и шелушение кожи, фотосенсибилизация.

Со стороны органов чувств: нарушение вкусовых ощущений, усиление слезоотделения, конъюнктивит, стеноз слезноносового канала.

Со стороны обмена веществ: обезвоживание, уменьшение массы тела.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, боль в горле, носовое кровотечение, дисфония.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, боли в конечностях, пояснице.

Со стороны органов кроветворения: анемия, нейтропения, лимфоцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны ССС: проявления кардиотоксического действия (наиболее вероятно у больных ИБС), кардиалгия, стенокардия, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тахикардия, наджелудочковая аритмия (в т.ч. фибрилляция предсердий), желудочковая экстрасистолия, внезапная смерть.

Лабораторные показатели: повышение активности "печеночных" трансаминаз, гиперкреатининемия, повышение активности ЩФ, гипергликемия, гипо и/или гиперкальциемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, гипокалиемия.

Прочие: повышение температуры тела, отеки нижних конечностей, алопеция, нарушение структуры и обесцвечивание ногтей, онихолизис, воспаление слизистых оболочек, инфекции, сепсис.

Передозировка

Симптомы: угнетение костномозгового кроветворения, тошнота, рвота, диарея, кровотечение.

Лечение: симптоматическое, гемодиализ.

Взаимодействие

Усиливает эффекты непрямых антикоагулянтов.

Повышает концентрацию фенитоина в плазме.

Антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, повышают концентрацию капецитабина и метаболита 5-ДФЦТ.

Кальция фолинат усиливает токсический эффект капецитабина вследствие повышения токсичности фторурацила.

.

Соривудин и его аналоги могут подавлять активность дигидропиридиндегидрогеназы, приводя к фатальному увеличению токсичности производных фторпиримидина.

Особые указания

Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции.

В период лечения пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени, обусловленными метастазами в печень, и лицам пожилого возраста требуется тщательный контроль.

При развитии гипербилирубинемии прием капецитабина следует прекратить до ее исчезновения.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами необходимо регулярно контролировать состояние свертывающей системы крови.

В настоящее время безопасность применения у пациентов с почечной недостаточностью не установлена.

Назначение антикоагулянтов кумаринового ряда возможно не ранее чем через 1 мес после окончания терапии капецитабином ввиду возможного наличия гипокоагуляции и развития кровотечений.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.