
ქსელოდა®
Xeloda®
გამოყენების ინსტრუქცია

1. აღწერილობა:

- 1.1. თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი: ციტოსტატური პრეპარატი
- 1.2. მიღების ფორმა: ორალური
- 1.3. თვისობრივი შემადგენლობა:
აქტიური ინგრედიენტი: კაპეციტაბინი

2. კლინიკური მახასიათებლები:

2.1 თერაპიული ჩვენებები:

ძუძუს კიბო: ქსელოდასა და დოცეტაქსელის კომბინაცია რეკომენდირებულია პაციენტებში დიდი ზომის ან მეტასტაზური სიმსივნით ციტოტოქსიური ქიმოთერაპიის წარუმატებლობის შემდეგ. მკურნალობა ჩატარებული უნდა იყოს ანთრაციკლინით. ქსელოდას მონოთერაპიის სახით დანიშვნა ასევე რეკომენდირებულია პაციენტებში დიდი ზომის ან მეტასტაზური სიმსივნით ტაქსანებითა და ანთრაციკლინით მკურნალობის წარუმატებლობის შემდეგ ან ანთრაციკლინით მკურნალობის გაგრძელების ჩვენების არარსებობის დროს.

კოლორექტალური სიმსივნე: ქსელოდა რეკომენდირებულია ადიუვანტური თერაპიის სახით მსხვილი ნაწლავი კიბოს სიმსივნის სამკურნალოდ. ქსელოდა რეკომენდირებულია ასევე მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოს სამკურნალოდ.

კუჭის სიმსივნე: ქსელოდა რეკომენდირებულია პირველი რიგის სამკურნალო პრეპარატის სახით კუჭის სიმსივნის სამკურნალოდ.

2.2. დოზირება და მიღების წესი:

სტანდარტული დოზირება

ქსელოდა მიიღება კვებიდან 30 წთ-ის შემდეგ.

მონოთერაპია:

მსხვილი ნაწლავის, მსხვილ-ნაწლავ-სწორი ნაწლავისა და ძუძუს კიბო. რეკომენდირებული მონოთერაპიული საწყისი დოზაა 1250 მგ/მ² ორჯერ დღეში (დილა-სადამოს მთლიანი დოზით 2500 მგ/მ²) მისაღებად 2 კვირის განმავლობაში შემდეგი 7 დღიანი შესვენებით.

კომბინირებული მკურნალობა:

ძუძუს კიბო: დოცეტაქსელთან კომბინირებული მკურნალობისას ქსელოდას რეკომენდირებული საწყისი დოზაა 1250 მგ/მ² ორჯერ დღეში 2 კვირის

განმავლობაში შემდგომი 7 დღიანი შესვენებით 75 მგ/მ² დოცეტაქსელთან ერთად 1 სთ-ანი ინტრავენური გადასხმის სახით 3 კვირის განმავლობაში.

პრემედიკაციის სახით ქსელოდასა და დოცეტაქსელით კომბინირებული მკურნალობისას ქსელოდას დაწეობამდე რეკომენდირებულია დოცეტაქსელით მკურნალობის დაწყება.

კოლორექტალური და კუჭის სიმსივნე:

კომბინაციური მკურნალობისას ქსელოდას საწყისი დოზა მცირდება 800-1000 მგ/მ² -მდე ორჯერადად მისაღებად 2 კვირის განმავლობაში შემდგომი 7დღიანი შესვენებით ან 625 მგ/მ² დოზით დღეში 2ჯერ უწყვეტად მიღებისას. (იხ. 3.1.2). ბიოლოგიური აგენტების ჩართვას კომბინირებული მკურნალობისათვის ქსელოდას საწყისი დოზის განსაზღვრისათვის არ აქვს მნიშვნელობა.

საჭიროა პრემედიკაცია ჰიდრაციისა და ანტიემიტური თვალსაზრისით-ციკლოპლატინითა და ოქსილიპლატინით მკურნალობის დროს.

ქსელოდას დოზა გამოითვლება სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით. შემდეგი ცხრილები აჩვენებს ქსელოდას სტანდარტული და შემცირებული დოზის გამოთვლას ქსელოდას 1250 მგ/მ² და 1000 მგ/მ² საწყისი დოზისთვის.

ცხრილი1. სტანდარტული და შემცირებული დოზის გაანგარიშება სხეულის მასის ინდექსზე ქსელოდას სტანდარტული დოზირებისთვის 1250 მგ/მ²

	დოზა-1250 მგ/მ ² (ორჯერადი დოზა)				
	მთლიანი დოზა 1250 მგ/მ ²	150 მგ/500 მგ აბების რიცხვი (დილა-საღამოს მისაღებად)		შემცირებული დოზა(75%) 750 მგ/მ ²	შემცირებული დოზა(50%) 625 მგ/მ ²
სხეულის ზედაპირის ფართობი(მ ²)	მისაღები დოზა(მგ)	150 მგ	500 მგ	მისაღები დოზა (მგ)	მისაღები დოზა(მგ)
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

ცხრილი2. სტანდარტული და შემცირებული დოზის გაანგარიშება სხეულის მასის ინდექსზე ქსელოდას სტანდარტული დოზირებისთვის 1000 მგ/მ²

	დოზა-1000 მგ/მ ² (ორჯერადი დოზა)				
	მთლიანი დოზა 1000 მგ/მ ²	150 მგ/500 მგ აბების რიცხვი (დილა-სადამოს მისაღებად)		შემცირებული დოზა(75%) 750 მგ/მ ²	შემცირებული დოზა(50%) 500 მგ/მ ²
სხეულის ზედაპირის ფართობი(მ ²)	მისაღები დოზა(მგ)	150 მგ	500 მგ	მისაღები დოზა (მგ)	მისაღები დოზა(მგ)
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

დოზის ცვლილებები მკურნალობის განმავლობაში:

ძირითადი ცვლილებები: ქსელოდას მიღებით გამოწვეული ტოქსიურობის მკურნალობა ხდება სიმპტომური მკურნალობითა და /ან ქსელოდას დოზის ცვლილებით (მკურნალობის შეწყვეტით ან დოზის შემცირებით). დოზის შემცირების შემდეგ არ უნდა მოხდეს მისი კვლავ გაზრდა. თუ ტოქსიური ეფექტები მკურნალი ექიმის გადაწყვეტილებით არ არის სიცოცხლისათვის საშიში, შეიძლება გაგრძელდეს მკურნალობა ქსელოდას დოზის შემცირების გარეშე.

ქსელოდას დოზის შემცირება არ არის რეკომენდირებული I ხარისხის ტოქსიური ეფექტების შემთხვევაში. II და III ხარისხის ტოქსიური ეფექტების დროს რეკომენდირებულია ქსელოდას დოზის მოდიფიცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა. გვერდითი ეფექტების ინტენსივობის შემცირების I ხარისხში გადასვლის ან გაქრობის შემთხვევაში რეკომენდირებულია მკურნალობის განახლება ქსელოდას სრული დოზით ან ცხრილი 3-ის მიხედვით. IV ხარისხის ეფექტების გამოვლენისას რეკომენდირებულია ქსელოდას დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა გვერდითი ეფექტების ინტენსივობის შემცირებამდე I ხარისხში გადასვლამდე ან სრულ გაქრობამდე და ამის შემდეგ მკურნალობის განახლება 50% -იანი დოზით. პაციენტები, რომლებიც იღებენ ქსელოდას, ინფორმირებულები უნდა იყვნენ საშუალო ან მძიმე ხარისხის ტოქსიური ეფექტების შემთხვევაში მკურნალობის სასწრაფოდ შეწყვეტის აუცილებლობის შესახებ. ტოქსიურობის გამო გამოტოვებული დოზის ჩანაცვლება არ შეიძლება.

ჰემატოლოგია: ქსელოდას დანიშვნა არ შეიძლება პაციენტებში თუ ნეიტროფილების რიცხვი $<1.5 \times 10^9$ /ლ და/ან თრომბოციტების რიცხვი $<100 \times$

10⁹/ლ. მკურნალობის პერიოდში III-IV ხარისხის ჰემატოლოგიური გვერდითი ეფექტების გამოვლენის შემთხვევაში რეკომენდირებულია ქსელოდას შეწყვეტა.

შემდეგ ცხრილში მოცემულია რეკომენდაციები ქსელოდას დოზის მოდიფიცირების შესახებ:

ცხრილი 3. ქსელოდას დოზის შემცირების სქემა

ტოქსიურობის NCIC ხარისხი*	დოზის ცვლილებები	დოზის განსაზღვრა მკურნალობის შემდეგი ციკლისთვის (საწყისი დოზის %)
• I ხარისხი	დოზის შენარჩუნება	დოზის შენარჩუნება
• II ხარისხი		
I გამოვლინება	შეწყვეტა ტოქსიურობის შემცირებამდე 0/I ხარისხის დონეზე	100%
II გამოვლინება		75%
III გამოვლინება		50%
IV გამოვლინება	პრეპარატის საბოლოოდ მოხსნა	მონაცემები არ არის
• III ხარისხი		
I გამოვლინება	შეწყვეტა ტოქსიურობის შემცირებამდე 0/I ხარისხის დონეზე	75%
II გამოვლინება		50%
III გამოვლინება		მონაცემები არ არის
• IV ხარისხი		
I გამოვლინება	პრეპარატის საბოლოოდ მოხსნა ან თუ ექიმი ჩათვლის, რომ მკურნალობის გაგრძელება აუცილებელია პრეპარატის შეწყვეტა ტოქსიურობის შემცირებამდე 0/I ხარისხის დონეზე	50%
II გამოვლინება	პრეპარატის საბოლოოდ მოხსნა	მონაცემები არ არის

* National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

ძირითადი კომბინაციური თერაპია

კომბინაციური თერაპიის დროს რეკომენდირებულია ქსელოდას დოზის სხვადასხვაგვარი მოდიფიკაცია **ცხრილი 3**-ის მიხედვით, ასევე სპეციალური ინფორმაციის გათვალისწინებით სხვა პრეპარატებთან ერთად მისაღებად.

თუ მკურნალობის ციკლის დაწყებისას ნაჩვენებია ქსელოდას ან სხვა პრეპარატის შეწყვეტა, უნდა შეწყდეს სხვა პრეპარატის/პრეპარატების მიღება მისი/მათი მიღების ჩვენების განვითარებამდე.

მკურნალობის პერიოდში ტოქსიური ეფექტების განვითარებისას, რომლებიც ექიმის აზრით არ არის დაკავშირებული ქსელოდას მიღებასთან უნდა გაგრძელდეს ქსელოდას მიღება, ხოლო სხვა პრეპარატის მიღება და დოზა განისაზღვროს შესაბამისის რეკომენდაციით.

სხვა პრეპარატების საბოლოოდ მოხსნისას ქსელოდას მიღება შეიძლება განახლდეს მისი ჩვენების შემთხვევაში.

ეს რჩევები მისაღებია ყველა სპეციფიური პოპულაციისთვის.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანება: პაციენტებში ღვიძლის მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის მეტასტაზური დაზიანებით ქსელოდა ინიშნება ჩვეულებრივი დოზით, თუმცა საჭიროა მკაცრი მონიტორინგი (იხ. 3.2.5 და 2.4). პაციენტებში ქსელოდას გამოყენების შესახებ ღვიძლის მძიმე მეტასტაზური დაზიანებით კვლევებით მონაცემები არ არის.

თირკმლის უკმარისობა: პაციენტებში თირკმლის უკმარისობით (მკურნალობის დაწყებამდე კრეატინინის კლირენსი 30 - 50 მლ/წთ [Cockcroft and Gault]) რეკომენდირებულია დოზის შემცირება 75%-დე 1250 მგ/მ² სქემით მკურნალობისას. მსუბუქი თირკმლის უკმარისობით (კრეატინინის კლირენსი 51-80 მლ/წთ) ქსელოდა ინიშნება ჩვეულებრივი დოზით.

II-III-IV ხარისხის ტოქსიური ეფექტის განვითარებისას რეკომენდირებულია დოზის მოდიფიცირება ცხრილი 3-ის შესაბამისად (იხ. 3.2.5). კრეატინინის კლირენსის დაქვეითებისას 30 მლ/წთ-ზე მეტად რეკომენდირებულია ქსელოდას შეწყვეტა. ზომიერი თირკმლის უკმარისობის დროს როგორც მონოთერაპიის, ისე კომბინირებული თერაპიის შემთხვევაში რეკომენდირებულია ქსელოდას დოზის მოდიფიცირება.

ბავშვები: ქსელოდას ეფექტურობა და უსაფრთხოება ბავშვებში დადასტურებული არ არის.

ხანდაზმული პაციენტები: მონოთერაპიის სახით ხანდაზმულ პაციენტებში ქსელოდა ჩვეულებრივი დოზით ინიშნება. თუმცა III-IV ხარისხის ტოქსიური ეფექტები ახალგაზრდებთან შედარებით სჭარბობს 80 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში. კომბინაციური თერაპიის სახით ქსელოდას გამოყენებისას 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში აღინიშნა III-IV ხარისხის და ისეთი გვერდითი ეფექტების სიხშირის ზრდა, რომლებიც იწვევდნენ პრეპარატის მოხსნას. ქსელოდას მიღებისას ხანდაზმულ პაციენტებში რეკომენდირებულია მკაცრი მონიტორინგი.

- დოცეტაქსელთან კომბინაციისას III-IV ხარისხის გვერდითი ეფექტების მომატებული სიხშირე აღინიშნა 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში. დოცეტაქსელთან კომბინაციისას რეკომენდირებულია ქსელოდას დოზის შემცირება 75 %-დე (950 მგ/მ² ორჯერ დღეში). **იხ.ცხრილი 2.**
- ირინოტეკანთან კომბინაციისას 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში რეკომენდირებულია ქსელოდას დანიშნა 800 მგ/მ² დოზით ორჯერ დღეში.

2.3. წინააღმდეგჩვენებები:

უკუნაჩვენებია კაპეციტაბინის, ფტორურაცილზე და ფტორპირიმიდინებზე ზემოქმედებლობის რეაქციების არსებობისას.

ქსელოდა არ ინიშნება სორიფუდინთან და მის ანალოგებთან (ბრიფუდინი) ერთად.(იხ. 2.4.2)

არ ინიშნება თირკმლის დაზიანებისას, როდესაც კრეატინინის კლირენსი 30 მლ/წთ ნაკლებია.

კომბინაციური თერაპიისას სხვა აგენტისა და ქელოდას ერთად გამოყენების წინააღმდეგჩვენებისას არ შეიძლება ამ აგენტის გამოყენება.

2.4. გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები:

გაფრთხილება:

ღიარება: ქსელოდას შეუძლია ღიარებას (ხანდახან მძიმე ფორმის) გამოწვევა. მძიმე ღიარებას დროს რეკომენდირებულია პაციენტების მკაცრი მონიტორინგი, დეჰიდრატაციის შემთხვევაში საჭიროა ხსნარებისა და ელექტროლიტების გადასხმა, ანტიღიარეული პრეპარატებით მკურნალობის სასწრაფოდ დაწყება. საჭიროების შემთხვევაში შეაძლოა მოხდეს დოზის შემცირება.(იხ.2.2)

დეჰიდრატაცია: დეჰიდრატაციის შეწყვეტისაკენ მიმართული ღონისძიებები უნდა დაიწყოს წრაფად. ანორექსია, ასთენია, გულისრევა, ღებინება და ღიარება იწვევს სწრაფ დეჰიდრატაციას. II ან მეტი ხარისხის დეჰიდრატაციის განვითარებისას სასწრაფოდ უნდა შეწყდეს ქსელოდა და მოხდეს დეჰიდრატაციის კორექცია. მკურნალობა უნდა განახლდეს რეჰიდრატაციისა და ჰიდრატაციის ხელშემწყობი ფაქტორების მოხსნის შემდეგ (იხ.2.2)

სიფრთხილის ზომები: კარდიოტოქსიური სიმპტომები მსგავსია ფტორპირიმიდინებით მიერ გამოწვეული სიმპტომების, როგორცაა: მიოკარდიუმის ინფარქტი, სტენოკარდია, არითმია, გულის გაჩერება, გულის უკმარისობა და ეკგ ცვლილებები. ასეთი ცვლილებები უფრო ხშირია პაციენტებში **კად-ით.**

ცალკეულ შემთხვევებში ვლინდება მძიმე 5-FU დაკავშირებული ტოქსიურობა (სტომატიტი, ღიარება, ნეიროპათია, ნეიროტოქსიურობა), რაც გამოწვეულია დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას დაბალი აქტიურობით. არ არის გამორიცხული კავშირი DPD მაღალ დონესა და 5-FU მაღალ ტოქსიურ აქტივობას შორის.

ქსელოდას შეუძლია ხელის-და-ფეხის სინდრომის (ერთროდიზესთეზია ხელისგულზე და ფეხისგულზე) გამოწვევა, რაც კანზე ტოქსიურობის გამოვლენაა. სინდრომი ჩნდება საშუალოდ ქსელოდას მონოთერაპიის სახით

მიღებისას მეტასტაზური მდგომარეობის დროს 79-ე დღეზე (11-360) და 1-3 ხარისხისაა.

I ხარისხი ვლინდება დიზესთეზიით, ერთეულით, რაც ხელს არ უშლის ჩვეულ აქტიუობას. II ხარისხი - მტკივნეული ერთეული ხელის და ფეხის შესივებით, რომელიც პაციენტის აქტიურობას ზღუდავს. 3 ხარისხი - აღინიშნება დესქამაცია, დაწყლულება, ხელის და ფეხის ტკივილი, რომელიც ზღუდავს ავადმყოფს. II და III ხარისხისას ქსელოდას მიღება წყდება სიმპტომების გაქრობამდე ან შემცირებამდე I ხარისხამდე, ხოლო III ხარისხის დროს ქსელოდას დოზა წამლის აღდგენის შემდეგ უნდა შემცირდეს. (იხ.2.2)

ქსელოდასა და ცისპლატინის ერთად მიღებისას არ არის რეკომენდირებული B6 პირიდოქსინის დანიშვნა ხელის-და-ფეხის სინდრომის სიმპტომურად სამკურნალოდ ან/და მეორადი პროფილაქტიკისათვის მისაღებად, რადგან პირიდოქსინის მიღება ამცირებს ცისპლატინის ეფექტს.

ვარფარინის ერთჯერადი დოზის მიღებისას აღინიშნა S- ვარფარინის საშუალო AUC (+57%) მაჩვენებლის ზრდა. ეს შედეგები შესაძლოა გამოწვეული იყოს კაპეციტაბინის მიერ ციტოქრომ P450 2C9 იზოფერმენტის ინჰიბირებით. ქსელოდასა და კუმარინული ანტიკოაგულანტების ერთად მიღებისას საჭიროა ანტიკოაგულაციური ეფექტის (INR და პროთრომბინის დრო) მონიტორინგი და ანტიკოაგულანტის დოზის ზუსტად განსაზღვრა. (2.4.2)

2.4.1 ზოგადი გაფრთხილებები:

საჭიროა ქსელოდას ტოქსიურობის მკაცრი მონიტორინგი. გვერდითი ეფექტების უმეტესობა შექცევადია და არ საჭიროებს მკურნალობის შეწყვეტას, თუმცა შესაძლოა საჭირო გახდეს დოზის შემცირება. (იხ.2.2)

2.4.2. ურთიერთქმედება სხვა პრეპარატებთან და სხვა სახის ურთიერთქმედება

კუმარინული ანტიკოაგულანტები: ქსელოდასა და კუმარინული ანტიკოაგულანტების, მაგ. ვარფარინის და ფენარეკუმონის ერთად მიღებისას აღინიშნება კოაგულაციური პარამეტრების ცვლილებები. ასეთი სახის ცვლილებები აღინიშნება ქსელოდას მიღებიდან 1 კვირის შემდეგ რემდენიმე თვემდე და ზოგჯერ ქსელოდას შეწყვეტიდან 1 თვის განმავლობაშიც. კლინიკურ კვლევაში, სადაც ხდებოდა ქსელოდასა და 20 მგ ვარფარინის ერთად მიღება აღინიშნა S - ვარფარინის AUC შემცირება 57%-ით და INR 91%-ით ზრდა. რეკომენდირებულია PT დ/ან – INR -ს რეგულარული კონტროლი და დოზის შესაბამიდად ცვლილებები პაციენტებში, რომლებიც იღებენ კუმარინულ ანტიკოაგულანტებსა და ქსელოდას.

ციტოქრომ P450 2C9 სუბსტრატები: არ არის ჩატარებული კვლევები ქსელოდასა და ციტოქრომ P450 2C9 სუბსტრატების ერთად მიღებისას ამ პრეპარატებს შორის ურთიერთქმედების შესახებ, ამდენად ასეთ შემთხვევაში საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი.

ფენოთონი: ქსელოდასა და ფენოთონის ერთად მიღებისას აღინიშნება ფენოთონის პლაზმური კონცენტრაციის მატება. არ არის ჩატარებული კვლევები ფენოთონისა და ქსელოდას ურთიერთქმედების შესახებ, მაგრამ თეორიულად კაპეციტაბინის ახდენს CYP2C9 იზოფერმენტების ინჰიბირებას (იხ. კუმარინული ანტიკოაგულანტები). ამდენად რეკომენდირებულია ფენოთონის პლაზმური კონცენტრაციის მონიტორინგი პაციენტებში, რომლებიც ერთად იღებენ ფენოთონისა და ქსელოდას.

საკვებთან ურთიერთქმედება

ქსელოდა ინიშნება ჭამის შემდეგ არაუგვიანეს 30 წუთისა. რადგანაც არსებობს მონაცემები ქსელოდას უსაფრთხოების შესახებ საკვებთან ერთად მიღებისას, ქსელოდა მიიღება საკვებთან ერთად.

ანტაციდები; ალუმინისა და მაგნიუმის ჰიდროქსიდის შემცველი ანტაციდების მიღებისას აღინიშნა კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტის 5'-DFCR პლაზმური კონცენტრაციის მცირედ მცირედ გაზრდა. აპეციტაბინის 3 ძირითადი მეტაბოლიტის (5'-DFUR, 5-FU, FBAL). კონცენტრაციული ცვლილებები არ აღინიშნა

ლეიკოვორინის ფოლინური მჟავა

სიმსივნის პაციენტებში ჩატარებული კვლევის მიხედვით ლეიკოვორინისა და ქსელოდას ერთად მიღებისას არ აღინიშნა კაპეციტაბინის და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკური ცვლილებები. თუმცა ლეიკოვორინი გავლენას ახდენს კაპეციტაბინის ფარმაკოდინამიკაზე და შესაძლოა გააძლიეროს მისი ტოქსიურობა.

სორიფუდინი და მისი ანალოგები: არსებობს სარწმუნო მონაცემები სორიფუდინისა და 5-FU –ს შორის ურთიერთქმედების შესახებ, რაც გამოწვეულია სორიფუდინის მიერ დიჰიდროპირიმიდინული დეჰიდროგენაზას ინჰიბირებით. სორიფუდინის ქსელოდას ურთიერთქმედებისას ვითარდება ტოქსიურობა ფტორპირიმიდინით, რასაც ხშირად ფატალური ხასიათი აქვს. ამდენად, არ შეიძლება სორიფუდინის და მისი ქიმიური ანალოგების, მაგ. ბრიფუდინის და ქსელოდას ერთად მიღება. ქსელოდა ინიშნება სორიფუდინისა და მისი ანალოგებით მკურნალობის დამთავრებიდან არანაკლებ 4 კვირის შემდეგ.

ოქსალიპლატინი: არ არსებობს მნიშვნელოვანი ცვლილებები თავისუფალი თუ სრული პლატინისა და ქსელოდას ერთობლივი მიღებისას ბევაციზუმბთან ერთად ან მის გარეშე.

ბევაციზუმაბი: ბევაციზუმაბი არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკაზე.

2.5. გამოყენება სპეციალურ პოპულაციაში

2.5.1. ორსულობა

ორსულობა კატეგორია - დ

ორსულობა და ლაქტაცია:

ქსელოდას მოქმედება ორსულებში შესწავლილი არ არის, მაგრამ უნდა ვივარაუდოთ, რომ მას ნაყოფზე არასასურველი ზემოქმედება ექნება ტოქსიურობის გამო. ცხოველებზე ექსპერიმენტში კაპეციტაბინი ნაყოფის სიკვდილს იწვევს და ტერატოგენულია. ეს ეფექტები გამოწვეულია ფტორპირიმიდინული დერივატების მოქმედებით. ორსულობისას მისი დანიშვნა არასასურველია.

არ შეიძლება ქსელოდას მიღება ორსულობის პერიოდში. ქსელოდას მიღების პერიოდში დაორსულების შემთხვევაში, პაციენტს უნდა ეცნობოს ნაყოფზე რისკის შესახებ. ქსელოდას მიღებისას ქალები უნდა შეეცადონ თავი აარიდონ ორსულობას.

2.5.2. მეძუძური დედები:

არ არის ცნობილი პრეპარატის დედის რძეში გადასვლის შესახებ. თავგებში ჩატარებულ ექსპერიმენტში კაპეციტაბინი და მისი მეტაბოლიტების დიდი რაოდენობა გადადის რძეში. ქსელოდათი მკურნალობისას უნდა შეწყდეს ძუძუთი კვება.

2.5.3 ხანდაზმული პაციენტები:

60-79 წლის პაციენტებში მეტასტაზური მდგომარეობით ქსელოდას მონოთერაპიული სახით მიღებისას გასტრო-ინტესტინალური გართულებების სიხშირე არ აღემატებოდა ძირითადი ჯგუფის მაჩვენებელს. 80 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში გამოვლინდა III-IV ხარისხის გასტრო გართულებების (ღიარება, გულისრევა, დებინება) მომატებული რიცხვი. (2.2.1). კომბინაციური თერაპიისას 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში აღინიშნა III-IV ხარისხის და ისეთი გვერდითი ეფექტების მეტი რიცხვი, რომლებიც იწვევდნენ მკურნალობის შეწყვეტას. 60 და მეტი წლის ასაკის პაციენტებში ქსელოდასა და დოცეტაქსილით მკურნალობისას აღინიშნა მკურნალობასთან დაკავშირებული III-IV ხარისხის გვერდითი ეფექტებისა და პრეპარატის მოხსნის აუცილებლობის შემთხვევების რიცხვის მატება.

2.5.4. თირკმლის უკამრისობა:

ქსელოდა სიფრთხილით ინიშნება თირკმლის უკამრისობის დროს. III-IV ხარისხის გვერდითი ეფექტების რიცხვის მატება აღინიშნება თირკმლის საშუალო ხარისხის უკამრისობის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი 30-50 მლ/წთ)-ის. 2.2.1

2.5.5 ღვიძლის უკამრისობა:

ღვიძლის უკმარისობის დროს ქსელოდას დანიშნენისას საჭიროა მკაცრი მონიტორინგი. არ არის ცნობილი ღვიძლის არამეტასტაზური და მძიმე დაზიანების გავლენა ქსელოდას ფარმაკოკინეტიკაზე (იხ.3.2.5 და 2.2.1)

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

შედეგები ქსელოდას გვერდითი ეფექტების შესახებ მიღებულია 7 კლინიკური კვლევის საფუძველზე, სადაც ქსელოდა მიიღებოდა მონოთერაპიის (ადიუვანტური მკურნალობა მსხვილნაწლავის კიბოს დროს და მეტასტაზური კოლორექტალური და ძუძუს კიბოს დროს) ან კომბინირებული თერაპიის სახით. ამ კვლევების მონაცემების საფუძველზე გვერდითი ეფექტები გამოვლენის სისშირის მიხედვით დაყოფილია კატეგორიებად: ძალიან ხშირი - $\geq 1/10$, ხშირი $\geq 5/100$ - $< 1/10$ და იშვიათი $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ სისშირის გვერდითი ეფექტები.

მონოთერაპია: მონაცემები ქსელოდას მონოთერაპიული სახით მიღების შესახებ მიღებულია პაციენტებიდან, რომლებიც იღებდნენ ქსელოდას ადიუვანტური თერაპიის სახით მსხვილნაწლავის კიბოს დროს და მეტასტაზური კოლორექტალური და ძუძუს კიბოს დროს. ინფორმაცია უსაფრთხოების შესახებ მიღებულია კვლევის III ფაზიდან პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ქსელოდას ადიუვანტური თერაპიის სახით მსხვილნაწლავის კიბოს დროს (995 პაციენტი იღებდა ქსელოდას, 974- 5-FU/LV), კვლევის IV ფაზის მიხედვით პაციენტებში (319) მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზით, ასევე სხვა 3 კვლევის (1 II ფაზა და 2 III ფაზა) ორივე სქესის პაციენტებში(N=630) კოლორექტალური კიბოს დიაგნოზით. ქსელოდას გვერდითი ეფექტები ერთნაირია მსხვილნაწლავის კიბოს ადიუვანტური თერაპიისა და მეტასტაზური ძუძუს და კოლორექტალური სიმსივნეების მკურნალობის შემთხვევაშიც. გვერდითი ეფექტების ინტენსივობა დაყოფილია ტოქსიურობის NCIC CTC ხარისხებით.

ცხრილი 4 გვერდითი ეფექტები $>5\%$ გამოვლენის სისშირით ქსელოდას მონოთერაპიული სახით მიღებისას

გვერდითი ეფექტები	ძალიან ხშირი ($\geq 10\%$)	ხშირი ($\geq 5\% - < 10\%$)
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევები	ანორექსია (G3/4:1%)	დეჰიდრატაცია (G3/4: 3%) მადის შემცირება (G3/4:<1%)
ცნს დარღვევები		პარესთეზია დისგეზია (G3/4:<1%), თავის ტკივილი (G3/4:<1%), თაებრუს ხვევა (მათ შორის ვერტიგო) (G3/4:<1%)
თვალის დაზიანებები		გაძლიერებული ცრემლდენა, კონიუქტივიტი (G3/4:<1%)
გასტროინტესტინალური დარღვევები	დიარეა (G3/4: 13%) ღებინება (G3/4: 4%)	შეკრულობა(G3/4:<1%), მუცლის ტკივილი

	გულისრევა (G3/4: 4%) სტომატიტი* (G3/4: 4%) მუცლის ტკივილი (G3/4: 3%)	(ეპიგასტრიუმში) (G3/4:<1%), დისპეფსია (G3/4:<1%),
ჰეპატობილიარული დარღვევები		ჰიპერბილირუბინემია (G3/4:1%)
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება	პალმარულ-პლანტარული ერთროდიზესთეზიის სინდრომი G3/4: 17%), დერმატიტი (G3/4:<1%)	გამონაყარი ალოპეცია, ერთემმა (G3/4:1%), კანის სიმშრალე (G3/4:<1%),
ზოგადი გვერდითი ეფექტები	დაღლილობა (G3/4: 3%), ლეთარგია (G3/4:<1%)	ცხელება (G3/4:<1%), სისუსტე (G3/4:<1%), ასთენია(G3/4:<1%)

* სტომატიტი, ლორწოვანის ინფექციები, ლორწოვანის დაწყლულება, პირის ლორწოვანი დაწყლულება

7 კლინიკური კვლევის მიხედვით (N=949), ქსელოდას მიღებასთან დაკავშირებული კანის ნახეთქების გამოვლენის სიხშირე 2% ზე ნაკლებია.

შემდეგი გვერდითი ეფექტები დაკავშირებულია ფტოროპირიდინულ თერაპიასთან და 7 კლინიკური კვლევის მიხედვით (N=949): შეფასდა როგორც ნაწილობრივ დამოკიდებული ქსელოდას მიღებასთან. სიხშირე <5%

- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები: დიარეა, გულისრევა, დებინება, მუცლის ტკივილი, ყაბზობა, დისპეფსია, კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ: ხეღფეხის სინდრომი, დერმატიტი, ერთემული გამონაყარი, ალოპეცია, ჰიპერპიგმენტაცია, კანის სიმშრალე.
- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები: პირის სიმშრალე, შებერილობა. ლორწოვანი გარსის ანთებითი/წყლულოვანი დაზიანება: ეზოფაგაიტი, გასტრიტის, დუოდენიტი, კოლიტი, სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან
- კარდიოლოგიური დარღვევები: ქვედა კიდურების შეშუპება, ტკივილი გულმკერდის არეში (მათ შორის სტენოკარდია), კარდიომიოპათია, მიოკარდიუმის იშემია/ მწვავე ინფარქტი, გულის უკმარისობა, უეცარი კარდიული სიკვდილი, ტაქიკარდია, წინაგულოვანი არითმიები, მათ შორის წიაგულთა ციმციმი, პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია.
- ცნს დარღვევები: გემოს გაუკუღმართება, უძილობა, გაბრუება, ენცეფალოპათია, ნათხემის ფუნქციის დაღვევები, როგორცაა ატაქსია, დიზართრია, წონასწორობისა და კოორდინაციის მოშლა
- ანთებითი დაზიანებები: დაკავშირებული ძვლის ტვინის ფუნქციის დარღვევასთან და /ან ლორწოვანი გარსის დესქვამაციასთან, როგორცაა

ადგილობრივი და ფატალური სისტემური ბაქტერიული, ვირუსული თუ სოკოვანი ინფექციები, სეფსისი.

- სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები: ანემია, ძვლის ტვინის ფუნქციის დარღვევა, პანციტოპენია
- კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანებები: ქავილი, ადგილობრივი ექსფოლიაციები, კანის ჰიპერპიგმენტაცია, ფრჩხილების დაზიანება, ფოტომგრძობელობის მოშლა, რადიაციული სინდრომი.
- ძოგადი დარღვევები: ასთენია, კიდურების ტკივილი, ლეთარგია, არაკარდიული ტკივილი გულმკერდის არეში,
- თვალის დაზიანება, თვალის გაღიზიანება
- რესპირატორული დარღვევები: ხველა, ქოშინი
- ძვალ-კუნთოვანი სისტემა: ზურგის ტკივილი, მიალგია, ართრალგია
- სიქიატრიული პრობლემები: დეპრესია
- ღვიძლის უკმარისობა და ქოლესტაზური ჰეპატიტის გამოვლინდა კლინიკურ კვებებში, მაგრამ მიზეზობრივი კავშირი დადგენილი არ არის.

კომბინაციური თერაპია

ცხრილი 5-ში მოცემულია ქსელოდას კომბინაციური თერაპიის სახით მიღებისას გამოვლენილი გვერდითი ეფექტები, რომლებიც გამოვლინდა დამატებით მონოთერაპიის სახით მიღებასთან შედარებით და/ან მაღალი სისშირის ჯგუფებში. უსაფრთხოების მავნებელი ერთნაირი იყო ყველა ჩვენებისა და კომბინაციის ჯგუფში. **ცხრილი 5**-ში მოცემული გვერდითი ეფექტები ვლიდებოდა ქსელოდას კომბინაციური თერაპიის სახით მიღებისას 5%-ზე მეტი სისშირით. მოცემულ ცხრილში გვერდითი ეფექტები ძირითადი კვლევების მონაცემების საფუძველზე დაყოფილია კატეგორიებად სისშირის მიხედვით. ზოგიერთი გვერდითი ეფექტი ხშირია (მაგ. პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია ქსელოდასა და დოცეტაქსელის ან ოქსალიპლატინის კომბინაციისას, ჰიპერტენზია- ქსელოდასა და ბევაციზუმაბის კომბინაციისას). თუმცა არ შეიძლება გამოიციხოს დაავადების გაუარესება ქსელოდას მიღებისას.

ცხრილი 5. ძალიან ხშირი და ხშირი გვერდითი ეფექტები დაკავშირებული ქსელოდას მიღებასთან კომბინაციური მკუნალობისას მონოთერაპიის სახით მონოთერაპიული სახის მიღებისაგან განსხვავებით

გვერდითი ეფექტები ორგანოთა სისტემების მიხედვით	ძალიან ხშირი (≥ 10%)	ხშირი (≥5% - < 10%)
ინფექციები		ინფექცია ⁺ ორალური კანდიდოზი
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები	ნეიტროპენია ⁺ ლეიკოპენია ⁺	

	ფებრილური ნეუტროპენია ⁺ თჰომბოციტოპენია ⁺ ანემია ⁺	
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევები	Appetite decreased	ჰიპოკალემია წონაში კლება
ფსიქიატრიული დარღვევები		უძილობა
ცნს დარღვევები	პერიფერიული ნეიროპათია პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია გემოვნების გაუკუღმართება პარესთეზია დისგეზია დიზესთეზია თავის ტკივილი	ჰიპოესთეზია
თვალის დაზიანებები	გაძლიერებული ცრემლდენა	
სისხლძარღვოვანი ცვლილებები	თრომბოზი/ემბოლეა ჰიპერტენზია ქვედა კიდურების შეშუპება,	
რესპირატორული ცვლილებები	სახის დიზესთეზია ყელის ტკივილი	ეპისტაქსისი დისფონა რინორეა
გასტროინტესტინალური დარღვევები	ყაბზობა დისპეფსია	Dry mouth
კანისა და კანქვესა ქსოვილის დაზიანებები	ალოპეცია, ფრჩხილების დაზიანება	
ძვალ-კუნთოვანი სისტემის დაზიანება	ართრალგია მიალგია კიდურების ტკივილი	ყბების ტკივილი ზურგის ტკივილი
ზოგადი გვერდითი ეფექტები	ცხელება ასთენია სისუსტე	ცხელება ⁺ ტკივილი თემპერატურის აუტანლობა

გვერდითი ეფექტების სისშირე მოიცავს ყველა ინტესივობის დაზიანებას, +ით ღნიშნული გვერდითი ეფექტები კი მხოლოდ III-IV ხარისხის ინტენსივობის ცვილებებს.

ქსელოდას კომბინაციური თერაპიის სახით მიღებისას 5%ზე ნაკლები სისშირით გამოვლინდა შემდეგი მდგომარეობები: მომატებული მგრძობელობის რეაქციები (2%), მიოკარდიუმის იშემია/ ინფარქტი (3%)

კომბინაციური თერაპიისას გამოვლენილი იშვიათი გვერდითი ეფექტები ქსელოდას მონოთერაპიული სახით მიღებისას ან კომბინაციისას მეორე აგენტის მონოთერაპიული მკურნალობისათვის დამახასიათებელ გვერდითი ეფექტების მსგავსია.

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები:

*ცხრილინ-*ში მოცემულია ლაბორატორიული გვერდითი ეფექტები გამოვლენილი კვლევებში 995 პაციენტზე მსხვილი ნაწლავის კიბოს დიაგნოზით (ადიუვანტური თერაპიის სახით) და მეტასტაზური ძუძუს და კოლორექტალური სიმსივნის დროს (949 პაციენტი).

ცხრილი 6 ლაბორატორიული ცვლილებები^a ქსელოდას მიღებისას ადიუვანტური თერაპიის სახით მსხვილნაწლავის კიბოს დროს ან მეტასტაზური ძუძუს ან კოლორექტალური სიმსივნის სამკურნალოდ

პარამეტრი ^a	ქსელოდა 1250 მგ/მ ² 2X დღეში (2კვირის განმავლობაში სემდგომი 7 დღიანი შესვენებით) პაციენტები III/IV ხარისხის ცვლილებებით (%)
ალტ-ს მატება (SGPT)	1.6
ასტ-ს მატება (SGOT)	1.1
ტუტე ფოსფატაზას მატება	3.5
კალციუმის კონცენტრაციის გაზრდა	1.1
კალციუმის კონცენტრაციის შემცირება	2.3
გრანულოციტების რიცხვის შემცირება	0.3
ჰემოგლობინის დაქვეითება	3.1
ლიმფოციტების რიცხვის შემცირება	44.4
ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება	3.6
ნეიტროფილებისგრანულოციტების რიცხვის შემცირება	2.4
თრომბოციტების რიცხვის შემცირება	2.0
კალიუმის კონცენტრაციის შემცირება	0.3
კრეატინინის მატება	0.5
ნატრიუმის კონცენტრაციის შემცირება	0.4
ბილირუბინის მატება	20
ჰიპერგლიკემია	4.4

^a ლაბორატორიული ცვლილებები დაყოფილი იყო NCIC CTC კატეგორიების მიხედვით.

2.6.2 პოსტმარკეტინგი

პოსტმარკეტინგული დაკვირვებისას გამოვლინდა შემდეგი ცვლილებები:

ძალიან იშვიათად: საცრემლე არხის შევიწროვება

ძალიან იშვიათად: : ღვიძლის უკმარისობა და ქოლესტაზური ჰეპატიტი

2.7. დოზის გადაჭარბება:

დოზის გადაჭარბების გამოვლინებებია: გულისრევა, ღებინება, დიარეა, მუკოზიტი, კუჭ-ნაწლავის გაღიზიანება და სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, ძვლის ტვინის ფუნქციის დაქვეითება. დოზის გადაჭარბებისას მკურნალობა მოიცავს განვითარებული ცვლილებების საწინააღმდეგო დონისძიებებს.

3. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და მოქმედება

3.1 ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი:

კაპეციტაბინი ფტორპირიმიდინის დერივატია, წარმოადგენს სიმსივნით აქტივირებულ და ტუმორსელექციურ ციტოტოქსიურ აგენტს და რომელიც მიიღება პერორალურად.

კაპეციტაბინს *in vitro* არ აქვს ციტოტოქსიური მოქმედება, *in vivo* კი გარდაიქმნება ციტოტოქსიურ 5-ფტორურაცილად (5-FU), რომლის სახითაც მეტაბოლიზდება. 5-FU-ის სინთეზი კატალიზდება სიმსივნური ანგიოგენური ფაქტორით-თიმიდინ-ფოსფორილაზით (TP),. ჯანსაღ ქსოვილში მისი გარდაქმნა მინიმალურად ხდება.

კაპეციტაბინის ბიოტრანსფორმაციით მიღებული 5-FU მაღალი კონცენტრაციით გროვდება სიმსივნურ ქსოვილში. ოლორექტალური კიბოს დროს კაპეციტაბინის პერორალურად მიღებისას (N=8) 5-FU –ის კონცენტრაციული ფარდობა სიმსივნურ და ჯანმრთელ გარემომცველ ქსოვილებს შორის 3.2 –ის ტოლია (მერყეობს 0.9-8 ფარგლებში), კაპეციტაბინის კონცენტრაციული ფარდობა სიმსივნურ ქსოვილებსა და სისხლის პლაზმას შორის შეადგენს 21.4 (მერყეობს 3.9-59.9) (ჯანმრთელ ქსოვილსა და პლაზმას შორის კი 8.9-ს (მერყეობს 3.0-25.8). თიმიდინ ფოსფორილაზას აქტივობა პირველად კოლორექტალური სიმსივნის ქსოვილში ნორმალურ ქსოვილთან შედარებით 4ჯერ მაღალია.

ზოგიერთი სიმსივნის, როგორცაა ძუძუს, კოლორექტალური, ცერვიკალური და საკვერცხის სიმსივნეები, თიმიდინ ფოსფორილაზას აქტივობა სიმსივნურ ქსოვილში ჯანსაღ ქსოვილთან შედარებითიდევე უფრო მაღალია. (თიმიდინ ფოსფორილაზა გარდაქმნის 5¹-დიოქსი-5-ფტორურიდინს 5-FU –ად).

ნორმალურ და სიმსივნურ უჯრედებში მეტაბოლიზდება 5¹-დიოქსი-5-ფტორურიდინის მონო- (FdUMP) და ტრიფოსფატებად (FUTP ეს მეტაბოლიტები აზიანებს უჯრედს ორი სხვადასხვა მექანიზმით.

- 5-ფტორ-2-დეოქსიურიდინ მონოფოსფატი და N5-10- მეთილენეტეტრაფოლატი უკავშირდებიან თიმიდილატ სინთაზას, მიიღება კოვალენტური სამმაგი ნაერთი, რომელიც თრგუნავს ურაცილისგან თიმიდილატის მიღებას, ეს უკანასკნელი კი პრეკურსორია თიმიდინ ტრიფოსფატის, რომელიც თავის მხრივ დნმ-ის სინთეზისთვის არის აუცილებელი.
- შესაძლოა უჯრედის ბირთვის ტრანსკრიპციის ფერმენტებმა შეცდომით 5-ფლუორიდინ ტრიფოსფატი ჩართონ ურიდინ ტრიფოსფატის ნაცვლად რნმ-ის სინთეზში, რაც ცილების სინთეზს დაარღვევს.

3.1.2 კვლევები კლინიკური ეფექტურობის შეესახებ:

მონოთერაპია - კოლორექტალური კარცინომა:

მონაცემები მიღებულია მულტიცენტრული რანდომიზებული კონტროლირებული სამფაზიანი კვლევით პაციენტებში III სტადიის (Dukes C) მსხვილნაწლავის კიბოს დიაგნოზით. ქსელოდა მიღებოდა ადიუვანტური თერაპიის სახით (XACT კვლევა: M66001). კვლევაში მონაწილეობდა 1987 პაციენტი, რომლებიც დაიყო რანდომულად დაიყო 2 ჯგუფად: ქსელოდას ჯგუფად (1250 მგ/მ² დღეში 2 კვირის განმავლობაში 1 კვირიანი შესვენებით -3 კვირიანი მკურნალობის კურსი 24 კვირის განმავლობაში და 5-FU და ლეუკოვირინის ჯგუფად(მეიოს პრეპარატი) (Mayo regimen: 20 მგ/მ² ლეუკოვირინი.გ., შემდეგ 425 მგ/მ² ი.გ. ბოლუსით 5-FU, 1-5 დღეს, ყოველ 28 დღეში 24 კვირის განმავლობაში). ქსელოდას მოქმედება არ ჩამოუვარდებოდა ი.გ. 5-FU/LV –ს დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდით ($p=0.0001$, არანაკლებად მოქმედების ზღვარი 1.2). ყველა რანდომულ კვლევაში ქსელოდას განსხვავების მახვენებელი 5-FU/LV-სთან შედარებით დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდისა და სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის მხრივ იყო 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; $p = 0.068$) და 0.86 (0.74 – 1.01; $p = 0.060$) შესაბამისად. საშუალო დაკვირვების პერიოდი იყო 6.9 წელი.

მონაცემები მიღებულია 2 იდენტური მულტიცენტრული რანდომული სამფაზიანი კვლევით, კოლორექტალური კიბოს დროს, რომლის დროსაც ქსელოდა მიიღებოდა პირველი რიგის თერაპიის სახით(SO14695; SO14796). ამ კვლევებში მონაწილე 603 პაციენტი იღებდა ქსელოდას 1250 მგ/მ² დღეში 2 კვირის განმავლობაში 1 კვირიანი შესვენებით - 3 კვირიანი მკურნალობის კურსის სახით, 604 პაციენტი -5-FU და ლეუკოვირინს (Mayo პრეპარატი: 20 მგ/მ² ლეუკოვირინი ი.გ., შემდეგ 425 მგ/მ² ი.გ. ბოლუსით 5-FU, 1-5 დღეს, ყოველ 28 დღეში 24 კვირის განმავლობაში).

საერთო ობიექტური ეფექტურობის სიხშირე ყველა რანდომულ პოპულაციაში შეადგენდა 25.7% – ს ქსელოდასთვის და 16.7% მაიოს პრეპარატისთვის); $p<0.0002$. საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა ქსელოდას ჯგუფში შეადგენდა 392 დღეს, მეიოს პრეპარატისთვის 391 დღეს.

კომბინირებული თერაპია:კოლორექტალური კიბოს პირველი რიგის მკურნალობა

მონაცემები მიღებულია მულტიცენტრული რანდომული კონტროლირებული სამფაზიანი კვლევების(N016966) საფუძველზე, რომლის დროსაც ქსელოდა მიიღებოდა ოქსალიპლატინთან ან ოქსალიპლატინთან და ბევაციზუმაბთან(BV) ერთად მეტასტაზური კოლორექტალური სიმსივნის პირველი რიგის თერაპიის სახით. კვლევები 2 ნაწილად მიმდინარეობდა. ირველ ნაწილში პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად –ქსელოდასა და ოქსალიპლატინის და ქსელოდასა და ოქსალიპლატინ4-ის-XELOX და FOLFOX-4, და შესაბამისად 2x2 4 ძირითად ჯგუფად including XELOX + placebo (P), FOLFOX-4+P, XELOX+BV, and FOLFOX-4+BV. სამკურნალო პრეპარატები შეჯამებულია ცხრილი 7-ში

ცხრილი 7 NO16966 კვლევაში გამოყენებული სამკურნალო პრეპარატები

	მკურნალობა	საწყისი დოზა	სქემა
FOLFOX-4 ან FOLFOX-4 + ავასტინი	ოქსალიპლატინი	85 მგ/მ ² ი.ვ. 2 სთ	ოქსალიპლატინი I დღეს 2 კვირაში ერთხელ
	ლეიკოვორინი	200 მგ/მ ² ი.ვ. 2 სთ	ლეიკოვორინი I და II დღეს 2 კვირაში ერთხელ
	5-FU	400 მგ/მ ² ი.ვ. ბოლუს, 600 მგ/მ ² ი.ვ. 22 სთ	5-FU ი.ვ. ბოლუსით I და II დღეს 2 კვირაში ერთხელ
	პლაცებო ან ავასტინი	5 მგ/კგ ი.ვ. 30-90 წთ	I დღეს FOLFOX-4-ისწინ, 2 კვირაში ერთხელ
XELOX ან XELOX+ ავასტინი	ოქსალიპლატინი	130 მგ/მ ² ი.ვ. 2 სთ	ოქსალიპლატინი I დღეს 3 კვირაში ერთხელ
	კაპეციტაბინი	1000 მგ/მ ² 2 ჯერადად პერორალურად	კაპეციტაბინი 2 ჯერადად პერორალურად 2 კვირის განმავლობაში 1 კვირიანი შესვენებით
	პლაცებო ან ავასტინი	7.5 მგ/კგ ი.ვ. 30-90 წთ	I დღეს FOLFOX-ისწინ, 3 კვირაში ერთხელ
5-FU: ი. ვ. ინექცია სასწრაფოდ ლეიკოვორინის შემდეგ			

საბოლოო შედეგებით XELOX ჯგუფი არ გამოუვარდებოდა FOLFOX-4-ის ჯგუფს დაავადების პროგრესირების გარეშე პერიოდის მიხედვით (იხ. ცხრილი 8). სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე მოქმედების მიხედვით XELOX კომბინაცია FOLFOX-4 -ის ექვივალენტურია. XELOX +ბევაციზუმაბისა და FOLFOX-4 +ბევაციზუმაბის შესადარებლად ჩარტარებული პრესპეციფიური კვლევის მიხედვით XELOX +ბევაციზუმაბისა და FOLFOX-4 +ბევაციზუმაბის ეფექტურობა დაავადების პროგრესირების გარეშე პერიოდის მიხედვით ერთნაირია (ფარდობა 1.01 [97.5% CI 0.84, 1.22]). პირველადი ანალიზის მიღებამდე საშუალო დაკვირვების პერიოდი 1.5 წელს შეადგენდა. ჩხრილი 8-ში მოცემულია ასევე 1 წლიანი დაკვირვების შედეგები.

ცხრილი 8 NO16966 პირველადი ანალიზის შედეგები 1 წლიანი დაკვირვების შემდეგ კვლევაში მონაწილე კვლევაში ჩართვად და სავარაუდოდ განკურნებად პაციენტებში (*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population)

პირველადი ანალიზი			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
პოპულაცია	საშუალო პერიოდი გართულების განვითარებამდე (დღეები)		HR (97.5% CI)
პარამეტრი: პერიოდი გართულების განვითარებამდე			
EPP	241		1.05 (0.94;
ITT	244	259	1.18)
		259	1.04 (0.93;
			1.16)
პარამეტრი: სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა			
EPP	577	549	0.97 (0.84;
ITT	581	553	1.14)
			0.96 (0.83;
			1.12)
დამატებითი ანალიზი 1 წლის შემდეგ			
პოპულაცია	საშუალო პერიოდი გართულების განვითარებამდე (დღეები)		HR (97.5% CI)
პარამეტრი: პერიოდი გართულების განვითარებამდე			
EPP	242		1.02 (0.92;
ITT	244	259	1.14)
		259	1.01 (0.91;
			1.12)
პარამეტრი: სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა			
EPP	600	594	1.00 (0.88;
ITT	602	596	1.13)
			0.99 (0.88;
			1.12)

რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევის(CAIRO) III ფაზის საფუძველზე მიღებული მონაცემებით, რომლის დროსაც პირველი რიგის მკურნალობის სახით მეტასტაზური კოლორექტალური სიმსივნის სამკურნალოდ ქსელოდა მიიღებოდა 1000 მგ/მ² საწყისი დოზით 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით 3კვირიანი მკურნალობის ციკლის სახით ირინოცეტანთან კომბინაციაში. შედეგები მკურნალობის შედეგის (ORR), გართულებების გარეშე მიმდინარე პერიოდის (PFS) და სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის (OS) მხრივ ერთნაირი იყო პივოტურ კვლევებში ლეიკოვარინისა და ირინოცეტანის ჯგუფებში(FOLFIRI).

მონაცემები მიღებულია ასევე რანდომიზებული კონტროლირებული მულტიცენტრული კვლევის (AIO KRK 0604) III ფაზის საფუძველზე მიღებული მონაცემებით, რომლის დროსაც პირველი რიგის მკურნალობის სახით მეტასტაზური კოლორექტალური სიმსივნის სამკურნალოდ ქსელოდა მიიღებოდა 800 მგ/მ² საწყისი დოზით 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით

3კვირიანი მკურნალობის ციკლის სახით ირინოტეკანთან და ბევაციზუმაბთან კომბინაციაში. 115 პაციენტი იღებდა ქსელოდას ირინოტეკამთან (XELIRI) და ბევაციზუმაბთან კომბინაციაში: ქსელოდა 800 მგ/მ² საწყისი დოზით 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით, ირინოტეკამი-200 მგ/მ² ინფუზია 30 წთ-ის განმავლობაში პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ და ბევაციზუმაბი -7.5 მგ/კგ ინფუზია 30-90 წთ-ის განმავლობაში პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ. 118 პაციენტი კი იღებდა ქსელოდას ოქსალიპლატინთან და ბევაციზუმაბთან კომბინაციაში: 1000 მგ/მ² საწყისი დოზით 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით, ოქსალიპლატინი- 130 მგ/მ² ინფუზია 2 სთ განმავლობაში პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ, ბევაციზუმაბი -7.5 მგ/კგ ინფუზია 30-90 წთ-ის განმავლობაში პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ. PFS 6 თვიანი დაკვირვების შემდეგ ITP პოპულაციაში შეადგენდა 80%-ს (XELIRI + ბევაციზუმაბი) და 74% (XELOX+ ბევაციზუმაბი) შესაბამისად. სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა (ნაწილობრივი პასუხი+სრული პასუხი) შეადგენდა 47%(XELIRI + ბევაციზუმაბი) და 45% (XELOX+ ბევაციზუმაბი) შესაბამისად.

კომბინირებული თერაპია - კოლორექტალური სიმსივნის მეორე რიგის მკურნალობა.

მულტიცენტრული რანდომული კონტროლირებული კვლევის მესამე ფაზეს ანალიზით შესწავლილია ქსელოდას გამოყენება მეტასტაზური კოლორექტალურის კიბოს მეორე რიგის სამკურნალოდ. 627 პაციენტი მეტასტაზური კოლორექტალურის კიბოს დიაგნოზით, რომლებიც მანამდე პირველი რიგის თერაპიის სახით იღებდნენ ირინოტეკანს ფტორპირიმინთან კომბინაციაში, დაიყო ორ XELOX და FOLFOX-4. ჯგუფად. XELOX და FOLFOX-4-ის დოზირება მოცემულია ცხრილი 7-ში (პლაცებოს და ბევაციზუმაბის დამატების გარეშე). დაავადების პროგრესირების აგრეს მიმდინარე პერიოდის მიხედვით PPP/ITP პოპულაციებში XELOX არ ჩამოუვარდებოდა FOLFOX-4 –ს (იხ. ცხრილი 9). მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ XELOX FOLFOX-4 –ის ექვივალენტურია სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობაზე მოქმედების მხრივაც. აციენტებზე დაკვირვების საშუალო პერიოდი შეადგენდა 2.1 წელს. დამატებით 6 თვიანი დაკვირვების მონაცემები მოცემულია ცხრილში

ცხრილი 9. NO16966 პირველადი ანალიზის შედეგები 6 თვიანი დაკვირვების შემდეგ კვლევაში მონაწილე კვლევაში ჩართვად და სავარაუდოდ განკურნებად პაციენტებში(*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population)

პირველადი ანალიზი		
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N=314)
პოპულაცია	საშუალო პერიოდი გართულების განვითარებამდე (დღეები)	
	HR (95% CI)	

PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
პარამეტრი: სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
დამატებითი ანალიზი 6 თვის შემდეგ			
			HR (95% CI)
პოპულაცია: პერიოდი გართულების განვითარებამდე			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
პოპულაცია: სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

ქსელოდას პირველი (NO16966; საწყისი 2 ჯგუფი) და მეორე რიგის (study NO16967) მკურნალობის სახით მიღებისას დაწვრილებითი ანალიზით გამოვლინდა, რომ XELOX ეფექტურობით არ ჩამოუვარდება FOLFOX-4-ს PSF მაჩვენებლის მხრივ PPP პოპულაციაში (HR 1.00 [95% CI: 0.88; 1.14]), საშუალო PSF მაჩვენებელი-193 დღე- (XELOX; N=508) vs 204 დღე (FOLFOX-4; N=500). შემდეგები აჩვენებს, რომ სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე მოქმედებით XELOX FOLFOX-4 –ის ექვივალენტურია (HR 1.01 [95% CI: 0.87; 1.17]). საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობას ეადგენს 468-478 დღეს შესაბამისად.

კომბინაციური მკურნალობა: კუჭის კიბო

მონაცემები ქსელოდას გამოყენების შესახებ მირებულია მეტასტაზური დიდი ზომის კუჭის კიბოს პირველი რიგის თერაპიისათვის რანდომული, მულტიცენტრული, კონტროლირებული 3 ფაზიანი კლინიკური კვლევით. 160 პაციენტს უტარდებოდა მკურნალობა ქსელოდას და ცისპლატინის კომბინაციით: ქსელოდა 1000 მგ/მ² საწყისი დოზით 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით და ცისპლატინი 80 მგ/მ² ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. 156 პაციენტი იღებდა 5-FU და ცისპლატინს: 5-FU 1000 მგ/მ² ს ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში 1-5 დღეს 3 კვირაში ერთხელ და ცისპლატინი 80 მგ/მ² ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. ამოვლინდა, რომ ქსელოდასა და ცისპლატინის კომბინაციის ეფექტურობა არ ჩამოუვარდება 5-FU და ცისპლატინის კომბინაციისას PSF მაჩვენებლის მხრივ

PPP პოპულაციაში. ასეთივე შედეგებია მიღებულია სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობაზე მოქმედების მხრივაც. იხ. ცხრილი 10

ცხრილი 10. ML17032 კვლევის პარამეტრები PPP პოპულაციაში

ცხრილი 10 Summary of results for key efficacy parameters (PPP, Study ML17032)

პარამეტრი	საშუალო მაჩვენებელი (თვეები) (95% CI)		HR (95% CI)*
	ქსელოდა/ცისპლატინი (N = 139)	5-FU/ ცისპლატინი (N=137) (N = 137)	
PFS	5.6 (4.9, 7.3)	5.0 (4.2, 6.3)	0.81 (0.63, 1.04)
DS	10.5 (9.3, 11.2)	9.3 (7.4, 10.6)	0.85 (0.64, 1.13)

რანდომული მულტიცენტრული კვლევის მესამე ფაზის მონაცემების საფუძველზე დიდი ზომის კუჭის კიბოს დიაგნოზის პაციენტებში შედარებული იქნა კაპეციტაბინი 5-FU-თან , ოქსიპლატინი -ცისპლატინთან . 1002 პაციენტი დაიყო 2X2 სუბჯგუფებად.

- ECF: ეპირუბიცინი 50 მგ/მ² ბოლუსით პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ ცისპლატინ 60 მგ/მ²ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში 1 დღეს 3 კვირაში ერთხელ, 5-FU 200 მგ/მ² დღეში უწყვეტად ცენტრალურ ვენაში ინფუზიის სახით..
- ECX: ეპირუბიცინი 50 მგ/მ² ბოლუსით პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ ცისპლატინ 60 მგ/მ²ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში 1 დღეს 3 კვირაში ერთხელ, ქსელოდა 625 მგ/მ² ორჯერ დღეში უწყვეტად.
- EOF: ეპირუბიცინი 50 მგ/მ² ბოლუსით პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ, ოქსალიპლატინი-130 მგ/მ² ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში 3 კვირაში ერთხელ, 5-FU 200 მგ/მ² დღეში უწყვეტად ცენტრალურ ვენაში ინფუზიის სახით
- EOX: ეპირუბიცინი 50 მგ/მ² ბოლუსით პირველ დღეს 3 კვირაში ერთხელ, ოქსალიპლატინი-130 მგ/მ² ინფუზია 2 სთ-ის განმავლობაში 3 კვირაში ერთხელ, ქსელოდა 625 მგ/მ² ორჯერ დღეში უწყვეტად

ეფექტურობის პირველადი ანალიზით გამოვლინდა, რომ კაპეციტაბინი არ ჩამოუვარდება 5-FU პრეპარატებს(HR 0.86, 95% CI: 0.8 to 0.99) და ოქსაპლატინი კი ცისპლატინს (HR ratio 0.92, 95% CI: 0.8 to 1.1).

საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა კაპეციტაბინის ჯგუფში შეადგენდა 10.9 თვეს, 5-FU პრეპარატების ჯგუფში-9.6 თვეს, ცისპლატინის კგუფში 10 თვეს და ოქსალიპლატინის ჯგუფში 10.4 თვეს.

ქსელოდა ასევე გამოიყენება ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში ადგილობრივად დიდი ზომის კუჭის კიბოს სამკურნალოდ. მონოთერაპიის

სახით მიღებისას ქსელოდა დადებითად მოქმედებს დიდი ზომის კუჭის კიბოს დროს.

სხვილი ნაწლავის, კოლორექტალური და დიდი ზომის კუჭის კიბოს დროს ქსელოდას გამოყენების შესახებ არსებული კვლევები - მეტაანალიზი:

მონაცემები ქსელოდას გამოყენების ეფექტურობის შესახებ 5-FU-ის ნაცვლად მონო- და კომბინირებული თერაპიის დროს მოწოდებულია 6 კლინიკური კვლევის მეტაანალიზით (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032). ჩატარდა დაწვრილებითი ანალიზი 3097 პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ქსელოდას და 3074, რომლებიც მკურნალობდნენ 5-FU-ის პრეპარატებით. სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის მხრივ HR იყო 96 (95% CI: 0.90; 1.02), რაც მიუთითებს, რომ ქსელოდა FU-ის ექვივალენტურია.

კომბინაციური თერაპია

არსებობს მონაცემები მულტიცენტრული კონტროლირებული სამფაზიანი კვლევებით ქსელოდას და დოცეტაქსელის კომბინაციის გამოყენებასთან ლოკალურად დიდი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიის, მაგ. ანტრაციკლინის უეფექტობის შემდეგ. 255 პაციენტი იღებდა ქსელოდას 1250 მგ/მ² ორჯერ დღეში 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით და დოცეტაქსელს 75 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზიის სახით 3 კვირაში ერთხელ. 256 პაციენტი მკურნალობდა მხოლოდ დოცეტაქსელით-100 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზიის სახით 3 კვირაში ერთხელ. ჩოცხლად გადარჩენის სიხშირე უფრო მაღალი იყო ქსელოდა+დოცეტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში 75 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზიის სახით 3 კვირაში ერთხელ. (p=0.0126). სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ქსელოდა +დოცეტაქსელის ჯგუფში შეადგენდა 442 დღეს, მხოლოდ დოცეტაქსელის ჯგუფში 352 დღეს. მკურნალობაზე ობიექტური პასუხის საშუალო მაჩვენებელი ქსელოდა +დოცეტაქსელის ჯგუფში იყო 41.6%, მხოლოდ დოცეტაქსელის ჯგუფში-29.7%. p=0.0058. საშუალო დრო დაავადების პროგრესირებამდე ან ლეტალრ გამოსავლამდე ქსელოდა +დოცეტაქსელის ჯგუფში იყო 186, მხოლოდ დოცეტაქსელის ჯგუფში 128

მონოთერაპია-ძუძუს კარცინომა

არსებობს მონაცემები მულტიცენტრული კონტროლირებული ორფაზიანი კვლევებით ქსელოდას მონოთერაპიის სახით გამოყენების ლოკალურად დიდი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიის, ანტრაციკლინის უეფექტობის შემდეგ, როდესაც ანტრაციკლინის მიღება აღარ არის ნაჩვენები. კვლევაში ჩართული იყო 236 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ ქსელოდას 1250 მგ/მ² ორჯერ დღეში 2 კვირის განმავლობაში ერთკვირიანი შესვენებით. მკურნალობაზე ობიექტური პასუხის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 20%-25%, საშუალო დრო დაავადების პროგრესირებამდე იყო 93 და 98 დღე საშუალო სიცოცხლის ხანგრძლივობა 384-373 დღე პირველ და მეორე კვლევებში შესაბამისად.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

3.2.1 აბსორბცია

პრეპარატი პერორალურად მიღებისას სწრაფად შეიწოვება, გარდაიქმნება რა 5-დეოქსი-5-ფტორციტიდინად (5-დფცრ) და 5-დეოქსი-5-ფტორურიდინად (5-დფურ-5-

DFUR). საკვებთან ერთად მიღება კაპეციტაბინის შეწოვას ამცირებს, მაგრამ მინიმალურ გავლენას ახდენს 5-DFUR და მისი მეტაბოლიტის 5-FU-ის მრუდქვეშა არეზე. ქსელოდას მიღებისას 1250 მგ/მ² დოზით კვების შემდეგ, მე-14 დღეს კარბაცეტაბინის, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU და 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU პლაზმური კონცენტრაცია (C_{max} მკ/მლ-ში) შეადგენს 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 5.46 შესაბამისად, პიკური პლაზმური კონცენტრაცია (T_{max} საათებში)- 1.50, 2.00, 2.00, 2.00, 3.34, AUC_{0-∞} მკ-სთ/მლ-ში-7.75, 7.24, 24.6, 2.03, 36.3

3.2.2 განაწილება

ადამიანის პლაზმის In vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ კაპეციტაბინი, capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR და 5-FU შესაბამისად 54%, 10%, 62% 10% და უკავშირდებიან პლაზმურ ცილებს, ძირითადად ალბუმინს.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

კაპეციტაბინი თავდაპირველად მეტაბოლიზდება ღვიძლის კარბოქსილესთერაზას მეშვეობით 5'-DFCR –მდე, რაც შემდეგ ძირითადად ღვიძლსა და სამსივნურ ქსოვილში ლოკალიზებული ციტიდინ დეამინაზას საშუალებით გარდაიქმნება 5'-DFUR –ად.

5-FU სინთეზი ძირითადად ხდება სიმსივნურ უბანზე ტუმორ-ასოცირებული ანგიოგენური ფაქტორის TP-თი, რითაც ხდება ჯანმრთელი ქსოვილის მიერ 5-FU –ის სინთეზის მინიმიზაცია(იხ.3.1.1)

ამის შემდეგ დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას მიერ(TP), DPD კატაბოლიზდება არააქტიური მეტაბოლიტებად: დიჰიდრო-5-ფტორურაცილი(FUH₂), 5 ფტორურეიდოპროპიონის მჟავა (FUPA) და α-ფტორ-β-ალანინი (FBAL)

3.2.4. ელიმინაცია

კაპეციტაბინის, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU –ის ნახევრად დაშლის პერიოდი(t_{1/2} საათებში) შესაბამისად 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 და 3.23 ის ტოლია. კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებული იქნა დოზით 502 - 3514 მგ/მ²/დღეში. კაპეციტაბინის, 5'-DFCR, 5'-DFUR –ის პარამეტრები 1 და მე-14 დღეს იდენტური იყო. 5-FU –ის AUC 30-35%-ით გაიზარდა მე-14 დღეს, მაგრამ არ აღინიშნა ამით შემდგომი ზრდა (22-ე დღე). თერაპიული დოზებით მიღებისას კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების, განსაკუთრებით კი 5-FU –ის ფარმაკოკინეტიკა დოზის პროპორციულია.

პერორალურად მიღებისას კაპეციტაბინის მეტაბოლიტები თავდაპირველად გამოიყოფიან შარდით. მიღებული კაპეციტაბინის 95.5% შარდით აგმოიყოფა, 2.6 %-განაველით. დაახლოებით 3% გამოიყოფა უცვლელი სახით

კომბინაციური თერაპია

I ფაზის კვლევებით შეფასდა ქსელოდას გავლენა დოცეტაქსელისა და/ან პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე და პირიქით მათი გავლენა ქსელოდას ფარმაკოკინეტიკაზე. (C_{max} და AUC). არ გამოვლენილა დოცეტაქსელისა და

პაკლიტაქსელის გავლენა 5'-DFUR -ის, ქსელოდას ძირითადი მეტაბოლიტის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი ჩატარდა 505 პაციენტზე კოლორექტალური კიბოს დიაგნოზით, რომლებიც იღებდნენ 1250 მგ/მ² ქსელოდას ორჯერადი დოზით. სქესს, ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანების არსებობას კვლევის დაწყებამდე, კარნოფსკის სტატუსს, ბილირუბინისა და ალბუმინის პლაზმურ კონცენტრაციას, ალტ და ასტ დონეს არ ჰქონდა მნიშვნელოვანი გავლენა ი 5'-DFUR, 5-FU , FBAL-ის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანება: ღვიძლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის მეტასტაზური დაზიანების დროს არ გამოვლენილა კაპეციტაბინის ბიოაქტივაციისა და ფარმაკოკინეტიკის მნიშვნელოვანი ცვლილებები (იხ.2.2.1) ღვიძლის მძიმე მეტასტაზური დაზიანების გავლენის შესახებ კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკაზე მონაცემები არ არის.

თირკმლის უკმარისობა: არ არსებობს სარწმუნოება მსუბუქი, საშუალო ხარისხის და მძიმე თირკმლის უკმარისობის დროს კრეატინინის კლირენსის გავლენის შესახებ 5-FU ფარმაკოკინეტიკაზე. კრეატინინის კლირენსი გავლენას ახდენს ექსპოზიციაზე 5'-DFUR-კრეატინინის კლირენსის 50%-ით შემცირებისას 5'-DFUR -ის AUC 35%-ით იზრდება, FBAL-ის AUC -114%-ით. FBAL არ გააჩნია ანტიპროლიფერაციული აქტივობა, 5'-DFUR კი 5-FU-ს პირდაპირი პრეკურსორია (იხ.2.2.1)

ხანდაზმული პაციენტები: პოპულაციური კვლევების მიხედვით 234 პაციენტში, რომელთა ასაკი ფართოდ მერყეობდა 27-86 წლამდე, 65 და მეტი წლის ასაკი გავლენას არ ახდენდა 5'-DFUR და 5-FU ფარმაკოკინეტიკაზე. FBAL-ის AUC იზრდებოდა ასაკთან მიმართებით (ასაკის 20 %-იანი მატება ასოცირებული იყო AUC -ის 15%-ით ზრდასთან). ასეთი დამოკიდებულება სავარაუდოდ დაკავშირებულია თირკმლის ფუნქციურ ცვლილებებთან (იხ. 2.2.1, 3.2.5)

რასობრივი განსხვავება

ჩატარდა ფარმაკოკინეტიკური კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 455 თეთრკანიანი (90.1%), 22 შავკანიანი(4.4%) და 28 სხვა რასის წარმომადგენელი(5.5%). ქსელოდას ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებები შავკანიანებში არ გამოვლენილა

4. ფარმაკოლოგიური თვისებები:

4.1 გამოყენებისა და განადგურების სპეციალური ინსტრუქციები

პრეპარატის გამოყენება არ სეიძლება შენახვის ვადის გასვლის შემდეგ. შენახვის ვადა მითითებულია შეფუთვაზე

4.2. შეფუთვა

გარსით დაფარული ტაბლეტები 150 მგ

60

გარსით დაფარული ტაბლეტები 500 მგ

120

არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილას

დამაზადებელია F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland დაკვეთით

Productos Roche S.A. de C.V.-მიერ

ტოლუკა, მექსიკა