

ქსელოდა®

კაპეციტაბინი

შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: კაპეციტაბინი

შემავსებლები: ლაქტოზას ანჰიდროზი, ნატრიუმის კროსკარმელოზა (მიღებული გენეტიკურად მოდიფიცირებული ბამბიდან) ჰიპერმელოზა, მიკროკრისტალური ცელულოზა, მაგნიუმის სტეარატი, ტალკი, ტიტანის დიოქსიდი, ყვითელი რკინის ოქსიდი, წითელი რკინის ოქსიდი.

ფარმაცევტული ფორმა და აქტიური ნივთიერების რაოდენობა ერთეულში

ატმისფერი, გარსით დაფარული ტაბლეტები, რომლებიც შეიცავენ 150 მგ კაპეციტაბინს

ღია ატმისფერი, გარსით დაფარული ტაბლეტები, რომლებიც შეიცავენ 500 მგ კაპეციტაბინს

ჩვენებები და კონტრინდიკაციური გამოყენება

კოლინჯის (მსხვილი ნაწლავის) და კოლორექტალური კიბო

ადიუვანტური თერაპია პაციენტებისათვის Dukes' C კოლინჯის კიბოთი, როგორც მონოთერაპიის სახით, ასევე ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში.

პირველი ხაზის თერაპია პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი, როგორც მონოთერაპიის სახით, ასევე ოქსალიპლატინთან (XELOX) კომბინაციაში ბევრაციზუმბთან ერთად ან მის გარეშე.

მეორე ხაზის თერაპია პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი ოქსალიპლატინთან (XELOX) კომბინაციაში.

ძუძუს კიბო

დოცეტაქსელთან კომბინაციაში პაციენტებში ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოთი, ანტრაციკლინებით ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპიის უეფექტობის შემდეგ.

კომბინაციაში ვინორელბინთან პაციენტებში ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოთი, ანტრაციკლინებით და ტაქსანებით მკურნალობის არაეფექტურობის შემდეგ.

პაციენტებში ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოთი პაკლიტაქსელის და ანტრაციკლინებით ქიმიოთერაპიის უეფექტობის შემდეგ.

საყლაპავის კიბო, გასტროეზოფაგური (კუჭისა და საყლაპავის) შესართავის და კუჭის კიბო

პირველი ხაზის მკურნალობა ეპირუბიცინთან და ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში პაციენტებში შორსწასული ან მეტასტაზური კუჭის, საყლაპავის ან გასტროეზოფაგური შესართავის კიბოთი.

კომბინაციაში ჰერცეპტინთან და ცისპლატინთან პაციენტებში კუჭის ან გასტროეზოფაგური შესართავის HER2-დადებითი მეტასტაზური ადენოკარცინომით, რომლებსაც არ მიუღიათ ქიმიოთერაპია მეტასტაზური დაავადების გამო. ჰერცეპტინი გამოყენებული უნდა იქნას მეტასტაზური კუჭის კიბოთი დაავადებულ მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნეში არის HER2 ჰიპერექსპრესია, განსაზღვრული IHC2+ -ით და დადასტურებული FISH+ ან IHC3+, ვალიდიზებული მეთოდებით.

დოზირება და მიღების წესი

სტანდარტული დოზირება

ქსელოდას გარსით დაფარული ტაბლეტების მიღება უნდა მოხდეს წყლის დაყოლებით, კვებიდან 30 წუთის შემდეგ.

ადიუვანტური თერაპია Dukes' C კოლინჯის კიბოს დროს

მონოთერაპია (6 თვე)

მონოთერაპიისას ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ (დილით და საღამოს; ექვივალენტურია საერთო დღიური დოზისა 2500 მგ/მ²) 14 დღის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი.

კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან (6 თვე)

ოქსალიპლატინის 130 მგ/მ² 2 საათიანი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ, იმავე დღეს იწყება ქსელოდას მიღება დოზით 1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ, რაც გრძელდება 2 კვირის მანძილზე და შემდეგ მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი. დეტალური ინფორმაცია ოქსალიპლატინის გამოყენებაზე და პრემედიკაციაზე მოცემულია ოქსალიპლატინის გამოყენების ინსტრუქციაში.

მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოს მკურნალობა

მონოთერაპია

მონოთერაპიისას ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ (დილით და საღამოს; ექვივალენტურია საერთო დღიური დოზისა 2500 მგ/მ²) 14 დღის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი.

კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან

ოქსალიპლატინის 130 მგ/მ² 2 საათიანი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ, იმავე დღეს იწყება ქსელოდას მიღება დოზით 1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ, რაც გრძელდება 2 კვირის მანძილზე და შემდეგ მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი. დეტალური ინფორმაცია ოქსალიპლატინის გამოყენებაზე და და პრემედიკაციაზე მოცემულია ოქსალიპლატინის გამოყენების ინსტრუქციაში.

კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან და ბევაციზუმაბთან

ბევაციზუმაბი კეთდება ინტრავენური ინფუზიის სახით 30-დან 90-მდე წუთის განმავლობაში, დოზით 7.5 მგ/კგ 34 კვირიანი ციკლის 1-ელ დღეს, რასაც მოსდევს ოქსალიპლატინი ან ქსელოდა ისე, როგორც ეს აღწერილია ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში. დეტალური ინფორმაციისათვის, გთხოვთ, გაეცნოთ ავასტინის გამოყენების ინსტრუქციას.

ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა

მონოთერაპია

მონოთერაპიისას ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ (დილით და საღამოს; ექვივალენტურია საერთო დღიური დოზისა 2500 მგ/მ²) 14 დღის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი.

კომბინაციაში დოცეტაქსელთან

დოცეტაქსელთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ 14 დღის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი, კომბინაციაში დოცეტაქსელთან დოზით 75 მგ/მ² ერთსაათიანი ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ. ეს 3 კვირიანი ციკლი უნდა გაგრძელდეს მანამ, სანამ დოკუმენტირებული იქნება კიბოს პროგრესირება ან შეუთავსებელი გვერდითი ეფექტების გამო აუცილებელი იქნება მკურნალობის შეწყვეტა. დოცეტაქსელის გამოყენებისა და პრემედიკაციის შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია დოცეტაქსელის გამოყენების ინსტრუქციაში.

კომბინაციაში ვინორელბინთან

ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ 14 დღის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი. ვინორელბინის გამოყენების შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია ვინორელბინის გამოყენების ინსტრუქციაში.

შორსწასული ან მეტასტაზური კუჭის კიბოს, საყლაპავის კიბოს და გასტროეზოფაგური შესართავის კიბოს მკურნალობა

კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან და ეპირუბიცინთან

ქსელოდას რეკომენდებული დოზაა 625 მგ/მ² დღეში ორჯერ შეწყვეტის გარეშე 24 კვირის მანძილზე კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან დოზით 130 მგ/მ² (ყოველ 3 კვირაში) და ეპირუბიცინთან დოზით 50 მგ/მ² (ყოველ 3 კვირაში). დეტალური ინფორმაცია პრემედიკაციაზე ადექვატური ჰიდრატაციის შენარჩუნებისათვის და გულისრევის საწინააღმდეგო ღონისძიებებზე ოქსალიპლატინის მიღებამდე, იხილეთ ოქსალიპლატინის გამოყენების ინსტრუქცია.

კუჭის და გასტროეზოფაგური შესართავის HER2-დადებითი მეტასტაზური ადენოკარცინომის მკურნალობა

ჰერცეპტინთან და ცისპლატინთან კომბინაციაში

ჰერცეპტინის და ცისპლატინის (80 მგ/მ²) 2 საათიანი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ, იმავე დღეს იწყება მკურნალობა ქსელოდათი დოზით 1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ ორი კვირის მანძილზე, რასაც მოსდევს 7 დღიანი შესვენების პერიოდი, სულ 6 ციკლის მანძილზე. დეტალური ინფორმაცია ჰერცეპტინის და ცისპლატინის გამოყენებასა და პრემედიკაციაზე შეგიძლიათ მოიძიოთ შესაბამის გამოყენების ინსტრუქციაში.

ქვემოთ მოცემულია ცხრილები, რომლებშიც მითითებულია როგორ გამოითვლება ქსელოდას სტანდარტული და შემცირებული დოზები (იხ. დოზის მორგება მკურნალობის პროცესში) ქსელოდას 1250 მგ/მ² და 1000 მგ/მ² საწყისი დოზის შემთხვევაში.

ცხრილი1: სტანდარტული და შემცირებული დოზის გამოთვლა სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით, თუ ქსელოდას საწყისი დოზაა 1250 მგ/მ²

	დოზის დონე 1250 მგ/მ ² (დღეში ორჯერ)				
	სრული დოზა 1250 მგ/მ ²	რამოდენიმე 150 მგ-იანი და/ან 500 მგ-იანი ტაბლეტი ერთ მიღებაზე (მიღება ხდება დილით და საღამოს)		Reduced dose (75%) 950 მგ/მ ²	Reduced dose (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

ცხრილი 2: სტანდარტული და შემცირებული დოზის გამოთვლა სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით, თუ ქსელოდას საწყისი დოზაა 1000 მგ/მ²

	დოზის დონე 1000 მგ/მ ² (დღეში ორჯერ)				
	სრული დოზა 1000 მგ/მ ²	რამოდენიმე 150 მგ-იანი და/ან 500 მგ-იანი ტაბლეტი ერთ მიღებაზე (მიღება ხდება დილით და საღამოს)		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 მორგება მკურნალობის პროცესში

ქსელოდას შესაძლო გვერდითი ეფექტების მართვა შესაძლებელია სიმპტომური მკურნალობით და/ან ქსელოდას დოზის მოდიფიცირებით (მკურნალობის შეჩერება და/ან დოზის შემცირება). დოზის შემცირების შემდეგ იგი მოგვიანებით აღარ უნდა გაიზარდოს.

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ქსელოდას, გაფრთხილებული უნდა იყვნენ საშუალო სიმძიმის ან მძიმე გვერდითი ეფექტების გამოვლენის შემთხვევაში მკურნალობის დაუყოვნებელი შეწყვეტის აუცილებლობის შესახებ. გვერდითი ეფექტების გამო ქსელოდას გამოტოვებული დოზების შემდგომში ჩანაცვლება აღარ ხდება; ამის მაგივრად, პაციენტებმა შემდგომი მკურნალობა წინასწარ

დაგეგმილი მკურნალობის ციკლის შესაბამისად უნდა განაგრძონ. გვერდითი ეფექტების სიმძიმის მიხედვით, რეკომენდებულია დოზის შემდეგი მოდიფიკაციები:

ცხრილი 3: ქსელოდას დოზის მორგება

ტოქსიურობის NCIC ხარისხები	ზომები, რომლებიც მიიღება გვერდითი ეფექტის შემთხვევაში	დოზის მორგება შემდეგი ციკლისათვის (%საწყისი დოზიდან)
ხარისხი 2		
პირველად	შეაჩერეთ სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	100%
მეორედ	შეაჩერეთ სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	75%
მესამედ	შეაჩერეთ სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	50%
მეოთხედ	შეწყვიტეთ მკურნალობა საერთოდ	–
ხარისხი 3		
პირველად	შეაჩერეთ სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	75%
მეორედ	შეაჩერეთ სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	50%
მესამედ	შეწყვიტეთ მკურნალობა საერთოდ	–
ხარისხი 4		
პირველად	შეწყვიტეთ მკურნალობა საერთოდ ან თუ ექიმი თვლის, რომ პაციენტისათვის უმჯობესია გაგრძელება, შეაჩერეთ, სანამ დავა 0–1 ხარისხამდე	– / 50%
მეორედ	შეწყვიტეთ მკურნალობა საერთოდ	–

ჰემატოლოგია: ქსელოდათი მკურნალობა არ შეიძლება დაენიშნოს იმ პაციენტებს, რომელთა ნეიტროფილების საწყისი რაოდენობაა $< 1.5 \times 10^9/\text{ლ}$ და/ან თრომბოციტების საწყისი რაოდენობაა $< 100 \times 10^9/\text{ლ}$. თუ მკურნალობის პროცესში ლაბორატორიული გამოკვლევა გამოავლენს მე-3 ან მე-4 ხარისხის ჰემატოლოგიურ ტოქსიურობას, ქსელოდას მიღება უნდა შეჩერდეს მანამ, სანამ ტოქსიურობის ხარისხი არ დავა 0-1-მდე.

დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: ქსელოდას ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იქნა პაციენტებში ბილირუბინის, ტრანსამინაზების და ტუტე ფოსფატაზის დონის, მეტასტაზებით გამოწვეული, მსუბუქი და საშუალო მომატებით. ამ პაციენტებში დოზის მორგება საჭირო არ იყო. ქსელოდას მიღების შეჩერება უნდა მოხდეს თუ მკურნალობით ინდუცირებული ბილირუბინის მომატების დონეა $> 3.0 \times \text{ULN}$ (ნორმის ზედა ზღვარი) ან მკურნალობით ინდუცირებული ტრანსამინაზების (ALAT, ASAT) მომატების დონეა $> 2.5 \times \text{ULN}$. ქსელოდას მიღება უნდა განახლდეს, როდესაც ბილირუბინი დაიწევს $< 3.0 \times \text{ULN}$ -მდე, ხოლო ღვიძლის ტრანსამინაზები $< 2.5 \times \text{ULN}$ -მდე.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებთან დაკავშირებით გამოცდილება არ არსებობს. პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო დაქვეითებით, კაპეციტაბინის გამოყენება მკაცრი მონიტორინგის პირობებში უნდა ჩატარდეს. პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითებით (Child-Pugh C) ქსელოდას გამოყენება უკუნაჩვენებია (იხ. უკუჩვენებები).

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება: პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი დაქვეითებით (კრეატინინის კლირენსი 51–80 მლ/წთ), საწყისი დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის საშუალო დაქვეითებით (კრეატინინის კლირენსი 30–50 მლ/წთ) ქსელოდას საბაზისო დოზა უნდა შემცირდეს რეკომენდებული საწყისი დოზის 75%-მდე (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები). პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითებით (კრეატინინის კლირენსი < 30 მლ/წთ) ქსელოდა უკუნაჩვენებია (იხ. უკუჩვენებები). თუ მკურნალობის მანძილზე კრეატინინის კლირენსი დაეცემა < 30 მლ/წთ-მდე, ქსელოდას მიღება უნდა შეწყდეს.

ბავშვები და მოზარდები (18 წლამდე ასაკის): ბავშვებისა და მოზარდების მიერ ქსელოდას ამტანობისა და ეფექტურობის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

ხანდაზმული პაციენტები: მკურნალობით ინდუცირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირია ხანდაზმულებში (60 წელზე უფროსი ასაკის) პაციენტებში, ვიდრე ახალგაზრდებში.

ქსელოდათი მონოთერაპიისას ან მისი კომბინირებისას ოქსალიპლატინთან საწყისი დოზის მორგება საჭირო არ არის, თუმცა აუცილებელია მკაცრი მონიტორინგი.

დოცეტაქსელთან კომბინირებისას რეკომენდებულია, რომ ქსელოდას საწყისი დოზა შემცირდეს მის 75%-მდე.

უკუჩვენებები

მომატებული მგრძობელობა (ჰიპერსენსიტიურობა) აქტიური ინგრედიენტის, სხვა ფტორპირიმიდინების (ფტორურაცილი [5-FU]) ან რომელიმე სემავსებლის მიმართ.

ცნობილი მძიმე დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას (DPD) დეფიციტი (იხ. *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

ორსულობა და ლაქტაცია

თირკმლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითება (კრეატინინის კლირენსი 30 მლ/წთ-ზე ნაკლები).

ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დაქვეითება (Child-Pugh C).

ერთდროული მკურნალობა ბრივუდინით ან ქიმიურად მისი მსგავსი ნივთიერებებით, როგორცაა სორიფუდინი (იხ. *ურთიერთქმედება*).

გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

ქსელოდა უნდა დანიშნოს მხოლოდ სათანადო კვალიფიკაციის მქონე ექიმმა, რომელსაც ანტინეოპლაზიური წამლების გამოყენების გამოცდილება აქვს. იმის გამო, რომ ქსელოდას პაციენტი ჩვეულებრივ სახლში იღებს, მკურნალობის დაწყებამდე იგი ინფორმირებული უნდა იქნას შესაძლო გვერდითი ეფექტების შესახებ და ასევე იმის შესახებ, თუ როგორ მოიქცეს გვერდითი ეფექტების წარმოშობის შემთხვევაში. პაციენტები, რომლებიც იღებენ ქსელოდას მჭიდრო მეთვალყურეობის ქვეშ უნდა იყვნენ გვერდითი ეფექტების თვალსაზრისით.

გვერდითი ეფექტების უმეტესობა შექცევადია და არ მოითხოვს მკურნალობის სამუდამოდ შეწყვეტას, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო იყოს მკურნალობის შეჩერება ან/და დოზის შემცირება (იხ. *დოზირება და მიღების წესი; დოზის მორგება მკურნალობის პროცესში*).

დოზის მალიმიტირებელი გვერდითი ეფექტებია ფაღარათი, სინდრომი „მტევანი-ტერფი“, გულისრევა, სტომატიტი და მუცლის ტკივილი.

ფაღარათი: სხვადასხვა სიმძიმის ფაღარათი აღნიშნული იქნა პაციენტთა 50%-ში. საჭიროა მძიმე ფაღარათის მქონე პაციენტთა მკაცრი მონიტორინგი და,

დეჰიდრატაციის შემთხვევაში, მათ უნდა ჩაუტარდეთ სითხით და ელექტროლიტებით ჩანაცვლებითი მკურნალობა. ფაღარათის საწინააღმდეგო სტანდარტული მკურნალობა (მაგ. ლოპერამიდი) უნდა ჩატარდეს სამედიცინო ჩვენებების მიხედვით, რაც შეიძლება მალე. თუ აუცილებელია, უნდა მოხდეს დოზის შემცირება.

დეჰიდრატაცია: უნდა ჩატარდეს დეჰიდრატაციის პრევენცია ან დასაწყისშივე მისი მკურნალობა. გულისრევამ, ღებინებამ და ფაღარათმა შეიძლება დეჰიდრატაცია სწრაფად გამოიწვიონ. პაციენტებში უკვე არსებული თირკმლის ფუნქციის დარღვევით და პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ თანმხლებ მკურნალობას ნეფროტოქსიური მედიკამენტებით, აღწერილია ფატალური შემთხვევები. თუ მე-2 ან უფრო მაღალი ხარისხის დეჰიდრატაციას აქვს ადგილი, ქსელოდას მიღება მაშინვე უნდა შეჩერდეს და ჩატარდეს დეჰიდრატაციის კორექცია. მკურნალობის განახლება არ შეიძლება მანამ, სანამ პაციენტი არ იქნება რეჰიდრატირებული, ხოლო ხელშემწყობი ფაქტორები კი გამოვლენილი და ნამკურნალევი. თუ აუცილებელია, გამომწვევი გვერდითი ეფექტების კორექციისათვის უნდა მოხდეს დოზის შეცვლა (იხ. დოზირება და მიღების წესი).

დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას (DPD) დეფიციტი: მოულოდნელი მძიმე ტოქსიურობა, ასოცირებული 5-FU-თან (მაგ. სტომატიტი, ფაღარათი, ლორწოვანის ანთეზა, ნეიტროპენია და ნეიროტოქსიურობა) განპირობებულია DPD აქტივობის დეფიციტით. პაციენტებისათვის დაბალი DPD (ფერმენტი, რომელიც ჩართულია ფტორურაცილის დაშლაში) აქტივობით, ან საერთოდ მის გარეშე, ქსელოდას მიღება უკუნაჩვენებია (იხ. უკუჩვენებები). ასეთ პაციენტებს, რომლებიც ჰომოზიგოტური ან ჰეტეროზიგოტულები არიან DPYD გენის იმ ლოკუსის მუტაციით, რომელიც იწვევს DPD აქტივობის სრულ ან თითქმის სრულ გაქრობას, აქვთ სიცოცხლისათვის საშიში ფატალური გართულებების ყველაზე მაღალი რისკი და მათთვის ქსელოდას მიღება არ შეიძლება. არცერთი დოზა არ არის უსაფრთხო პაციენტებისათვის DPD აქტივობის გარეშე.

პაციენტებში DPD ნაწილობრივი დეფიციტით, რომელთათვისაც ქსელოდას სარგებელი სავარაუდო რისკს გადაწონის (იმის გათვალისწინებით, რომ შესაძლოა მათთვის ეფექტური იყოს ალტერნატიული არაფტორპირიმიდინული ქიმიოთერაპიული რეჟიმი), მკურნალობა უნდა ჩატარდეს უკიდურესად ფრთხილად, თავდაპირველად დოზის მნიშვნელოვანი შემცირებით, ხშირი მონიტორინგით და ტოქსიურობის შემთხვევაში დოზის სათანადო მორგებით.

პაციენტებში, რომელთა DPD დეფიციტის შესახებ ცნობილი არ არის, კაპეციტაბინით მკურნალობისას, საშიში ტოქსიურობა შესაძლოა დოზის გადაჭარბებისათვის დამახასიათებელი სიმპტომებით გამოვლინდეს. 2-4

ხარისხის მწვავე ტოქსიურობის შემთხვევაში მკურნალობა მაშინვე უნდა შეჩერდეს. მკურნალობის პერმანენტული შეწყვეტის საკითხი უნდა გადაწყდეს ტოქსიური ეფექტების დაწყების, ხანგრძლივი და სიმძიმის კლინიკური შეფასების საფუძველზე (იხ. დოზის გადაჭარბება).

სინდრომი „მტევანი-ტერფი“: ქსელოდამ შეიძლება გამოიწვიოს სინდრომი „მტევანი-ტერფი“ (ხელისგულებისა და ფეხისგულების ერთროდიზესთეზია ან ქიმიოთერაპიით ინდუცირებული აკრალური ერთემა) 1-3 ხარისხის სიმძიმის. ქრონიკული ან მწვავე „მტევანი-ტერფი“-ის სინდრომს (მე-2 და მეტი ხარისხის) საბოლოოდ შეიძლება მოჰყვეს თითის ანაბეჭდების წაშლა, რაც გაართულებს პაციენტის იდენტიფიცირებას. ქსელოდათი მონოთერაპიის დროს პირველ გამოვლინებამდე საშუალო დროა 79 დღე (11-360 დღე). 1 ხარისხის „მტევანი-ტერფი“ სინდრომი ხასიათდება დაბუყებით, დიზესთეზია/პარესთეზიით, ჩხვლეტის შეგრძნებით, ერთემათ ან მტევნების და/ან ტერფების უმტკივნეულო შემუპებით. სიმპტომები ნორმალურ ყოველდღიურ აქტივობას ხელს არ უშლის. ხარისხი 2 განისაზღვრება, როგორც მტკივნეული ერთემა და მტევნების და/ან ტერფების შემუპება და/ან დისკომფორტი, რომელიც პაციენტს ყოველდღიურ ნორმალურ აქტივობას ხელს უშლის. ხარისხი 3 „მტევანი-ტერფი“ სინდრომისა განისაზღვრება, როგორც სველი დესქვამაცია, ულცერაცია, ბუშტუკების გაჩენა და ძლიერი ტკივილი მტევნებისა და/ან ტერფების და/ან მძიმე დისკომფორტი, რომელიც პაციენტს მუშაობის ან ნორმალური ყოველდღიური აქტივობის განხორციელების საშუალებას არ აძლევს. თუ ადგილი აქვს 2 ან 3 ხარისხის „მტევანი-ტერფი“ სინდრომს ქსელოდას დოზა შეცვლილი უნდა იქნას სათანადოდ (იხ. დოზირება და მიღების წესი, დოზის მორგება მკურნალობის პროცესში).

ქსელოდამ შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე კანისმიერი რეაქციები, როგორცაა სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) და ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) (იხ. არასასურველი ეფექტები). პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობის პროცესში განუვითარდათ მძიმე კანისმიერი რეაქციები, ქსელოდას მიღება სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებისას ამტანობისა და ეფექტურობის მონაცემების არარსებობის პირობებში, კაპეციტაბინის გამოყენება საჭიროა მკაცრი მონიტორინგის პირობებში პაციენტებში ღვიძლის მსუბუქი და საშუალო დისფუნქციით იმის მიუხედავად არის ღვიძლში მეტასტაზები თუ არა. პაციენტებში ღვიძლის მეტასტაზებით და ბილირუბინის ან ღვიძლის სხვა ფერმენტების დონის მომატებით, ქსელოდას გამოყენება სიფრთხილით არის საჭირო (იხ. დოზირება და მიღების წესი, დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები).

ქსელოდას გამოყენება სიფრთხილით უნდა მოხდეს პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით. პაციენტებში თირკმლის საშუალო სიმძიმის დისფუნქციით (კრეატინინის კლირენსი 30-50 მლ/წთ) აღინიშნა უფრო მაღალი სიხშირე 3 ან 4 ხარისხის ტოქსიური ეფექტებისა და ასევე 5-FU შემთხვევა. ამ პაციენტებში ქსელოდას რეკომენდებული საწყისი დოზა უნდა შემცირდეს დოზის 75%-მდე.

ქსელოდათი მკურნალობისას კარდიოტოქსიური გვერდითი ეფექტები ისეთივეა, როგორც სხვა ფტორირებული პირიმიდინებით მკურნალობისას: მიოკარდიუმის ინფარქტი, სტენოკარდია, გულის არითმიები, გულის ბლოკადა, გულის უკმარისობა და ცვლილებები ეკგ-ზე. ეს გვერდითი ეფექტები უფრო ხშირია იმ პაციენტებში, რომლებსაც ანამნეზში აქვთ გულის კორონარული დაავადება. პაციენტებში გულის მძიმე დაავადების, არითმიების ან სტენოკარდიის ანამნეზით, სიფრთხილვა საჭირო.

ხანდაზმულ, 60-79 წლის ასაკის პაციენტებში, რომლებიც მეტასტაზური კოლორექტალური სიმსივნის გამო იღებენ ქსელოდათი მონოთერაპიას, გასტროინტესტინური გვერდითი ეფექტების სიხშირე ისეთივეა, როგორც პაციენტთა საერთო პოპულაციაში. ძალიან მოხუც პაციენტებში (80 წლის და უფროსი ასაკის) ყველაზე მაღალი სიხშირეა 3-4 ხარისხის ისეთი გასტროინტესტინური გვერდითი ეფექტებისა, როგორცაა ფაღარათი, გულისრევა და ღებინება (იხ. *დოზირება და მიღების წესი, დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები*).

უსაფრთხოების მონაცემების შესწავლამ ≥ 60 წლის პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ქსელოდასა და დოცეტაქსელის კომბინაციას, აჩვენა მკურნალობასთან დაკავშირებული გვერდითი ეფექტების მომატებული სიხშირე 60 წელზე უმცროსი ასაკის პაციენტებთან შედარებით. შეიძლება აუცილებელი გახდეს მკურნალობის ნაადრევი შეწყვეტა.

ქსელოდას გარსით დაფარული ტაბლეტები შეიცავენ ლაქტოზას და არ უნდა დაენიშნოთ პაციენტებს გალაქტოზას გენეტიკურად განპირობებული აუტანლობით, Lapp -ლაქტაზის დეფიციტით ან გლუკოზა-გალაქტოზის მალაბსორბციით.

ურთიერთქმედება

ცილებთან შეკავშირება: კაპეციტაბინის პლაზმის ცილებთან შეკავშირების დონე დაბალია (45%). შესაბამისად, ცილებთან შეკავშირების მაღალი უნარის მქონე ნივთიერებებთან ურთიერთქმედება მოსალოდნელი არ არის.

კუმარინული ანტიკოაგულანტები: პაციენტებში, რომლებიც კაპეციტაბინს იღებდნენ კუმარინის დერივატებთან ერთად, როგორცაა ვარფარინი და

ფენპროკუმონი (CYP2C9 სუბსტრატები), დაფიქსირებული იქნა კოაგულაციის პარამეტრების ცვლილებები და სისხლდენები. ეს არასასურველი ეფექტები გამოვლინდა კაპეციტაბინის მიღების დაწყების შემდეგ რამოდენიმე დღიდან რამოდენიმე თვემდე დროის ინტერვალში. ერთეული შემთხვევები აღინიშნა კაპეციტაბინის შეჩერების შემდეგ ერთი თვის ფარგლებში. კლინიკური ურთიერთქმედების კვლევებში, ვარფარინის ერთჯერადი, 20 მგ დოზით მიღების შემდეგ, ქსელოდათი მკურნალობამ გაზარდა S-ვარფარინის AUC 57%-ით, ხოლო INR კი 91%-ით. პაციენტებს, რომლებიც კუმარინულ ანტიკოაგულანტებს (აცენოკუმაროლის ჩათვლით) იღებენ კაპეციტაბინთან ერთად, რეგულარულად უნდა ჩაუტარდეთ მონიტორინგი კოაგულაციური პარამეტრების ცვლილებების გამოსავლენად (თრომბოპლასტინის დრო ან INR) და ანტიკოაგულანტის დოზა უნდა სათანადოდ იქნას დარეგულირებული.

ფენიტოინი: ფენიტოინის და ქსელოდას ერთდროული მიღებისას დაფიქსირდა ფენიტოინის (CYP2C9 სუბსტრატი) პლაზმური კონცენტრაციის მომატება. პაციენტები, რომლებიც ფენიტოინს იღებენ ქსელოდასთან ერთად უნდა იყვნენ მკაცრი მონიტორინგის ქვეშ პლაზმაში ფენიტოინის მომატებული კონცენტრაციის და შესაბამისი კლინიკური სიმპტომების გამოსავლენად.

CYP2C9 სხვა სუბსტრატები: CYP2C9 სხვა სუბსტრატებთან ურთიერთქმედების კვლევები არ ჩატარებულა. ამგვარი მედიკამენტების ქსელოდასთან ერთად მიღებისას სასურველია სიფრთხილე.

ანტაციდები: ქსელოდას მიღება ალუმინის ჰიდროქსიდის ან მაგნიუმის ჰიდროქსიდის შემცველ ანტაციდებთან (მაალოქსი) ერთად, იწვევს კაპეციტაბინის და ერთერთი მეტაბოლიტის (5'-DFCR) პლაზმური კონცენტრაციის იოლ მომატებას; სამი ძირითადი მეტაბოლიტის (5'-DFUR, 5-FU და FBAL) მხრივ ცვლილებები არ დაფიქსირებულა.

ალოპურინოლი: დაფიქსირებულია ურთიერთქმედება ალოპურინოლსა და 5-FU შორის. კაპეციტაბინის და ალოპურინოლის ერთდროული გამოყენება არ შეიძლება.

დოცეტაქსელი/პაკლიტაქსელი: კვლევებმა, რომლებშიც შეისწავლებოდა ქსელოდას გავლენა დოცეტაქსელისა და პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე და პირიქით, აჩვენა, რომ დოცეტაქსელის და პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკა (C_{max} და AUC) არ იცვლება ქსელოდას გავლენით, ხოლო 5'-DFUR ფარმაკოკინეტიკა არ იცვლება დოცეტაქსელის და პაკლიტაქსელის გავლენით.

ლეუკოვორინი (ფოლინის მჟავა): ლეუკოვორინი კაპეციტაბინის და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ ახდენს. მიუხედავად ამისა, ლეუკოვორინი მოქმედებს კაპეციტაბინის ფარმაკოდინამიკაზე და ამის

შედეგად შეიძლება კაპეციტაბინის ტოქსიურობა გაიზარდოს: კაპეციტაბინის მაქსიმალური ასატანი დოზა ცალკე გამოყენებისას წყვეტილი რეჟიმის სახით არის 3000 მგ/მ² დღეში, ხოლო ლეუკოვორინთან ერთად მისი გამოყენებისას კი მხოლოდ 2000 მგ/მ² დღეში (30 მგ პერორალურად დღეში ორჯერ).

ბრივუდინი და მისი ანალოგები: კაპეციტაბინის გამოყენება არ შეიძლება კომბინაციაში ბრივუდინთან, რომელიც არის დიჰიდროპირიმიდინ დეჰიდროგენაზას (DPD) შეუქცევადი ინჰიბიტორი; ასევე ქიმიურად მსგავს ნივთიერებებთან, როგორცაა სორივუდინი, რადგან ზემოთ აღნიშნული ფერმენტის ინჰიბირებამ შეიძლება გაზარდოს კაპეციტაბინის ტოქსიურობა პოტენციურად ფატალური შედეგების განვითარებით. მეტიც, ბრივუდინით ან ქიმიურად მსგავსი ნივთიერებებით, როგორცაა სორივუდინი, მკურნალობასა და კაპეციტაბინით მკურნალობის დაწყებას შორის სულ მცირე 4 კვირა მაინც უნდა გავიდეს.

ოქსალიპლატინი: არ არის დაფიქსირებული მნიშვნელოვანი ცვლილებები კაპეციტაბინის და მისი მეტაბოლიტების, ასევე თავისუფალი პლატინის ან საერთო პლატინის ექსპოზიციაში, კაპეციტაბინის ოქსალიპლატინთან ერთად მიღებისას ბევაციზუმაბთან ერთად ან მის გარეშე.

ორსულობა და ლაქტაცია

ქსელოდას ორსულ ქალებზე ზემოქმედების კვლევა ჩატარებული არ ყოფილა. ცხოველებში რეპროდუქციული ტოქსიურობის კვლევებში კაპეციტაბინმა გამოიწვია ემბრიოლეტალობა და ტერატოგენობა. ეს შედეგები მოსალოდნელია ფტორპირიმიდინების დერივატების გამოყენებისას. უნდა იქნას გათვალისწინებული, რომ ორსულობისას ქსელოდას გამოყენებამ შეიძლება ზიანი მიაყენოს ნაყოფს. ასევე იგი მიჩნეულია ადამიანებისათვის ტერატოგენულ ნივთიერებად. ქსელოდას გამოყენება ორსულობისას არ უნდა მოხდეს. თუ ქსელოდა მიიღება ორსულობისას ან პაციენტი დაორსულდა ქსელოდათი მკურნალობის დროს, იგი ინფორმირებული უნდა იქნას ნაყოფზე ზემოქმედების რისკის შესახებ. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ქსელოდათი მკურნალობის დროს თავი დაიცვან ორსულობისაგან. ქსელოდათი მკურნალობისას ქალებმაც და მამაკაცებმაც კონტრაცეფციის მეთოდები უნდა გამოიყენონ.

არ არის ცნობილი გადადის თუ არა ქსელოდა დედის რძეში. კვლევაში, სადაც მემუძურ ტაგვებს მიეცათ ხსელოდას ერთჯერადი დოზა, რძეში კაპეციტაბინის მეტაბოლიტების მნიშვნელოვანი რაოდენობა იქნა აღმოცენილი. შესაბამისად, ქსელოდათი მკურნალობისას ძუძუთი კვება არ უნდა ხდებოდეს.

გავლენა ავტომობილის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

ქსელოდამ შეიძლება გამოიწვიოს თავბრუ, მოთენთილობა და გულისრევა. ამ მოვლენებმა შესაძლოა ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარი დაქვეითონ.

არასასურველი ეფექტები

კლინიკურ კვლევებში ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა დიარეა, გულისრევა, პირღებინება, სტომატიტი და სინდრომი „მტევანი -ტერფი“ (ხელისგულ-ფეხისგულის ერთროდიზესთეზია).

არასასურველი ეფექტები, რომლებიც ვითარდება ქსელოდას ოქსალიპლატინთან და/ან ბევაციზუმბთან კომბინირებისას იგივეა, რაც აღწერილია ქსელოდათი ან ოქსალიპლატინით მონოთერაპიისას ან ბევაციზუმბთან ერთად კომბინირებული თერაპიისას (იხ. ოქსალიპლატინის და ბევაციზუმბის გამოყენების ინსტრუქცია).

სიხშირის კატეგორიები: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ და $< 1/10$), არც თუ ისე ხშირი ($\geq 1/1000$ და $< 1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10000$ და $< 1/1000$), ძალიან იშვიათი ($< 1/10000$, ერთეული შემთხვევების ჩათვლით).

ინფექციები

ძალიან ხშირი: რინოფარინგიტი (13%-მდე ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან კომბინირებისას).

ხშირი: *Herpes simplex* ინფექცია, ორალური კანდიდოზი, პნევმონია, სეპტიური შოკი, (ორივე ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან კომბინაციისას), ცისტიტი (ცისპლატინთან კომბინაციისას).

იშვიათი: ადგილობრივი და ფატალური სისტემური ინფექციები (ბაქტერიული, ვირუსული ან სოკოვანი ეტიოლოგიის).

იმუნური სისტემა

ხშირი: ჰიპერსენსიტიულობის რეაქციები, უმეტესწილად ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან კომბინაციისას.

სისხლი და ლიმფური სისტემა

ძალიან ხშირი: ლიმფოციტოპენია (51.3–58.2%, ხარისხი 3/4 2.1–5.1%), ანემია (2–41.4%, ხარისხი 3/4 1%, კომბინაციაში ცისპლატინთან ან ოქსალიპლატინთან ეპირუბიცინით ან მის გარეშე 17–79%, ხარისხი 3/4 3–10.5%),

თრომბოციტოპენია (5–21.1%, ხარისხი 3/4 0.5–5.2%), ნეიტროპენია (1–30.3%, ხარისხი 3/4 <1–6%, კომბინაციაში დოცეტაქსელთან: 80.8%, ხარისხი 3/4: 62.9%, კომბინაციაში ცისპლატინთან ეპირუბიცინით ან მის გარეშე 33–85.6%, ხარისხი 3/4 16–51.1%), ფებრილური ნეიტროპენია (ძირითადად კომბინაციაში დოცეტაქსელთან და ცისპლატინთან ეპირუბიცინით ან მის გარეშე: <1–16 %, ხარისხი 3/4 6.7%), ლეიკოპენია (3–14%, ხარისხი 3/4 3%).

ხშირი: გრანულოციტოპენია.

არც თუ ისე ხშირი: პანციტოპენია, ძვლის ტვინის დეპრესია

მეტაბოლური და კვების დარღვევები

ძალიან ხშირი: ანორექსია (9–50%, ხარისხი 3/4 3%), ჰიპერგლიკემია (40%, ხარისხი 3/4 0.9%), ჰიპოკალცემია (13.2%, ხარისხი 3/4 0.8%), ჰიპონატრემია (3–17.5%, ხარისხი 3/4 0.4–1%), მადის დაქვეითება (5–10%).

ხშირი: ჰიპერკალცემია, ჰიპოკალემია, დეჰიდრატაცია, წონაში დაკლება.

არც თუ ისე ხშირი: ჰიპერტრიგლიცერიდემია.

ფსიქიური დარღვევები

ხშირი: დეპრესია, შფოთვა.

ნერვული სისტემა

ძალიან ხშირი, ძირითადად კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან, დოცეტაქსელთან ან ცისპლატინთან, ეპირუბიცინით ან მის გარეშე: გემოვნების დარღვევა ხარისხი (0–15%, ხარისხი 3/4 <1%), პარესთეზია (2–37%, ხარისხი 3/4 0–6%), ნეიროპათია: პერიფერიული ნეიროპათია (<1–83.7%, ხარისხი 3/4 0–5%), პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია (<1–18%, ხარისხი 3/4 0–2%), ზოგადი ნეიროპათია (0–14%, ხარისხი 3/4 0–2%), დისგევზია (4–13%, ხარისხი 3/4 <1%), დიზესთეზია (0–13%, ხარისხი 3/4 0–3%), თავის ტკივილი (5–12%, ხარისხი 3/4 <1%), თავბრუს (11%).

ხშირი: ინსომნია, ლეტარგია, ჰიპესთეზია, ჰიპერესთეზია, პოლინეიროპათია, ტრემორი. უმეტესწილად პარესთეზია ასოცირებულია სინდრომთან „მტევანი-ტერფი“

არც თუ ისე ხშირი: ენცეფალოპათია, კონფუზია, ნათხემის მოვლემები, როგორცაა ატაქსია, დიზართრია, წონასწორობისა და კოორდინაციის დარღვევა.

სიხშირე არ არის ცნობილი: ტოქსიური ლეიკოენცეფალოპათია დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგულად.

თვალეები

ძალიან ხშირი, უპირატესად დოცეტაქსელთან კომბინაციაში: ცრემლის მომატებული სეკრეცია (<1-12%)

ხშირი: კონიუნქტივიტი, თვალების გაღიზიანება, ბუნდოვანი მხედველობა.

ძალიან იშვიათი: საცრემლე არხის სტენოზი და რქოვანას დარღვევები კერატიტის ჩათვლით დაფიქსირებული იქნა პოსტმარკეტინგულ ფაზაში.

გული

ხშირი: გულის იშემია/ინფარქტი, გულისცემის გაძლიერება (კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან).

არც თუ ისე ხშირი: გულის უკმარისობა, კარდიომიოპათია, უეცარი კარდიალური სიკვდილი, ტაქიკარდია, წინაგულოვანი არითმიები წინაგულთა ფიბრილაციის ჩათვლით, პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლები.

სისხლძარღვები

ძალიან ხშირი: ჰიპერტენზია (ძირითადად კომბინაციაში ბევაციზუმბთან): <1-12%, ხარისხი 3/4 <1-3%), ქვედა კიდურების შეშუპება (ძირითადად კომბინაციაში დოცეტაქსელთან: 4-14%), თრომბოემბოლიზმი (13.3%, ძირითადად კომბინაციაში ეპირუბიცინთან).

ხშირი: ჰიპოტენზია (კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან).

სუნთქვის ორგანოები

ძალიან ხშირი: ფარინგეალური დიზესთეზია (0-13%, ხარისხი 3/4 0-2%), ყელის ტკივილი (ძირითადად კომბინაციაში დოცეტაქსელთან: <1-11%, ხარისხი 3/4 2%), სლოკინი (12%, კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან).

ხშირი: ქოშინი, ცხვირიდან სისხლდენა, ხველა, ფარინგოლარინგეალური ან ოროფარინგეალური ტკივილი, რინორეა, ფილტვის ემბოლიზმი (კომბინაციაში ცისპლატინთან).

გასტროინტესტინური დარღვევები

ძალიან ხშირი: ფაღარათი (23-64%, ხარისხი 3/4 5-22%), გულისრევა (33-82.1%, ხარისხი 3/4 2-11.4%), ღებინება (14-82.1%, ხარისხი 3/4 2-11.4%), სტომატიტი (12-39.1%, ხარისხი 3/4 <1-4%, კომბინაციაში დოცეტაქსელთან: 67%, ხარისხი 3/4 18%), მუცლის ტკივილი (10-25%, ხარისხი 3/4 2-7%), ყაბზობა (6-20%, ხარისხი 3/4 <1-1%), დისპეფსია (6-12%, ხარისხი 3/4: <1%).

ხშირი: დისკომფორტი ეპიგასტრიუმში, მუცლის შებერილობა, პირის სიმშრალე, მეტეორიზმი, პიურის რრუს ტკივილი, გასტრიტი, დისფაგია, გასტროინტესტინური სისხლდენა (კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან).

არც თუ ისე ხშირი: ეზოფაგიტი, დუოდენიტი, კოლიტი.

იშვიათი: ნაწლავთა გაუვალობა.

ჰეპატობილიარული

ძალიან ხშირი: მთლიან ტეზული ASAT (25.1–28.7%; ხარისხი 3/4 0.3–0.7%), ALAT (16.7–27.2%; ხარისხი 3/4 0.4–1.3%), ბილირუბინი (1–50.3%; ხარისხი 3/4 15.3–18.6%), ტუტე ფოსფატაზა (26–27.2%; ხარისხი 3/4 0–0.1%).

ძალიან იშვიათი: ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება, ქოლესტაზური ჰეპატიტი.

კანი

ძალიან ხშირი: სინდრომი „მტევანი-ტერფი“ ან ხელისგულ-ფეხისგულის ერთროდიზესთეზია ((22–63%, ხარისხი 3/4 4–24%), პოსტმარკეტინგულ გამოცდილებაზე დაყრდნობით ცნობილია, რომ ქრონიკულ ან მწვავე „მტევანი-ტერფი“-ის სინდრომს საბოლოოდ შეიძლება მოჰყვეს თითის ანაბეჭდების წაშლა, [იხ. გაფტხილებები და სიფრთხილის ზომები]), დერმატიტი (<1–10%, ხარისხი 3/4 <1%), ფრჩხილების ცვლილებები (1–14%, ხარისხი 3/4 0–2%; მაგ: ფრჩხილების გაუფერულება, ონიხოლიზისი), ალოპაცია (ძირითადად კომბინაციაში დოცეტაქსელთან ან ცისპლატინთან, ეპირუბიცინით ან მის გარეშე: 1–82.5%, ხარისხი 3/4 0–47.4%).

ხშირი: კანის სიმშრალე, გამონაყარი, ერთიემა, პიგმენტური დარღვევები, ქავილი, ლოკალური აქერცვლა, კანის ნაპრალეები.

არც თუ ისე ხშირი:

ძალიან იშვიათი: კანის ლუფუს-ერთიემატოზი, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (SJS) და ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი (TEN) დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგულ ფაზაში.

ძვალკუნთოვანი სისტემა

ძალიან ხშირი: ტკივილი კიდურებში (ძირითადად კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან: 0–12%, ხარისხი 3/4 <1%), მიალგია (1–14%, ხარისხი 3/4 2%), ართრალგია (<1–11%, ხარისხი 3/4 1%), ყველა უმეტესად დოცეტაქსელთან კომბინაციაში.

ხშირი: კიდურების ტკივილი, ზურგის ტკივილი, მუხობილობა, ყბის ტკივილი, კუნთების სისუსტე.

თირკმლები და საშარდე გზები

ძალიან ხშირი: შრატის კრეატინინის მომატება (9.8–18%, ხარისხი 3/4 0–0.4%).

იშვიათი: დეჰიდრატაციით გამოწვეული თირკმლის მწვავე უკმარისობა ზოგჯერ ფატალური გამოსავლით, დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგულ ფაზაში.

რეპროდუქციული სისტემა და ძუძუ

არც თუ ისე ხშირი: ძუძუს ტკივილი.

ყური და შიგნითა ყური

ხშირი: ყურში შუილი, ჰიპოაკუზია (ორივე კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან), თავბრუსხვევა.

ზოგადი დარღვევები

ძალიან ხშირი: დაქანცულობა (15–24%, ხარისხი 3/4 0–3%), ცხელება (4–21%, ხარისხი 3/4 1%), ასთენია (4–23%, ხარისხი 3/4 <1–7%), დაღლილობა (17–38%, ხარისხი 3/4 2–7%), კომბინაციაში ცისპლატინთან ან ოქსალიპლატინთან, ეპირუბიცინით ან მის გარეშე: 15–96.1%, ხარისხი 3/4 <1–24.9%), ტემპერატურის აუტანლობა (5–11%), წონის დაკლება (23%-მდე კომბინაციაში ცისპლატინთან), პირექსია (20%-მდე კომბინაციაში ჰერცეპტინი+ცისპლატინთან), შეშუპება(10%).

ხშირი: ცხელება, შემცივნება, ტკივილი.

დოზის გადაჭარბება

დოზის მწვავე გადაჭარბების გამოვლინებები მოიცავს გულისრევას, ღებინებას, დიარეას, ლორწოვანი გარსების ანთებას, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანებასა და სისხლდენას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, აგრეთვე ძვლის ტვინის აპლაზიას.

დოზის გადაჭარბებისას მკურნალობა უნდა მოიცავდეს თერაპიული და შემანარჩუნებელი ღონისძიებების სტანდარტულ კომპლექსს, რომელიც მიმართული იქნება კლინიკური სიმპტომების კორექციისა და შესაძლო გართულებების თავიდან აცილებისაკენ.

თვისებები და ეფექტები

ATC კოდი: L01BC06

მოქმედების მექანიზმი/ფარმაკოდინამიკა

კაპეციტაბინი წარმოადგენს ფტორპირიმიდინის კარბამატიდან წარმოებულ პერორალურად გამოსაყენებელ ციტოსტატიკს, რომელიც თავად ციტოსტატიკი

არ არის, მაგრამ სამი ფერმენტული ეტაპის შედეგად გარდაიქმნება ციტოტოქსიურად აქტიურ ნივთიერებად 5-FU.

5-FU აინჰიბირებს უჯრედების გაყოფას DNA სინთეზის დაბლოკვის გზით (ფერმენტული ინჰიბიცია), რაც განაპირობებს სტრუქტურულად დეფექტური RNA წარმოქმნას (5-FU ინკორპორაცია), რომელიც უშუალოდ მოქმედებს ცილების ბიოსინთეზზე.

კაპეციტაბინიდან 5-FU წარმოქმნა უპირატესად კატალიზდება სიმსივნეში სიმსივნური ანგიოგენეზის ფაქტორის თიმიდინ-ფოსფორილაზას საშუალებით. ამას ჯანმრთელი ქსოვილების 5-FU-ით დაზიანება მინიმუმამდე დაყავს. კაპეციტაბინის 5-FU-დ ეტაპობრივი გარდაქმნა განაპირობებს მის უფრო მაღალ კონცენტრაციას სიმსივნეში, ვიდრე ჯანმრთელ ქსოვილებში.

კოლორექტალური კიბოთი დაავადებული პაციენტების მიერ (N=8) კაპეციტაბინის პერორალური გამოყენების შემდგომ ფუ-ის კონცენტრაცია სიმსივნურ ქსოვილში 3.2-ჯერ აღემატებოდა მიმდებარე ჯანმრთელ ქსოვილებში მის შემცველობას (მერყეობის დიაპაზონი 0.9 – 8-ჯერადი მაჩვენებლის ფარგლებში). კაპეციტაბინის კონცენტრაციული შემცველობის თანაფარდობის მაჩვენებელი სიმსივნურ ქსოვილებსა და სისხლის პლაზმას შორის შეადგენს 21.4 (მერყეობის დიაპაზონი 3.9 - 59.9), ხოლო ჯანმრთელ ქსოვილებსა და პლაზმას შორის კი - 8.9-ს (მერყეობის დიაპაზონი 3.0 - 25.8). ასევე, პირველადი კოლორექტალური სიმსივნის ქსოვილში თიმიდინ-ფოსფორილაზას აქტივობა 4-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე მიმდებარე ნორმალურ (ჯანმრთელ) ქსოვილებში.

სხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ ძუძუს, კუჭის, კოლორექტალური, საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა სიმსივნურ უჯრედებში აღინიშნება თიმიდინ-ფოსფორილაზას შემცველობის უფრო მაღალი დონეები, ვიდრე გარშემო ჯანსაღ ქსოვილებში.

კლინიკური ეფექტურობა

ადიუვანტური მონოთერაპია კოლინჯის (მსხვილი ნაწლავის) კიბოს დროს

კვლევაში ქსელოდათი მკურნალობა ჩატარდა 1004 პაციენტს (3-კვირიანი ციკლები 24 კვირის მანძილზე, დოზით 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ 2 კვირა შემდგომი 1 კვირიანი შესვენების პერიოდით), და 5-FU -ით და ლეუკოვორინით 983 პაციენტს (5-FU/LV, Mayo რეჟიმი 24 კვირა). Intent-to-treat (ITT) პოპულაციაში ქსელოდა ექვივალენტური იყო 5-FU/LV-ის დაავადებისაგან თავისუფალი გარადჩენადობის პირველად საბოლოო წერტილში (HR [PP] 0.87 [0.76–1.00]). არ ყოფილა მნიშვნელოვანი განსხვავება საერთო გადარჩენადობაში (HR [PP] 0.88 [0.74–1.05]).

ანალიზის მომენტისათვის დაკვირვების საშუალო დრო იყო 4.4 წელი. შემდგომმა ანალიზმა, საშუალოდ 6.9 წლის შემდეგ, იგივე შედეგები გამოავლინა.

კომბინირებული ადიუვანტური თერაპია კოლინჯის კიბოს დროს

მონაცემები მულტიცენტრული, რანდომიზებული, კონტროლირებული, III ფაზის კლინიკური კვლევისა პაციენტებში III სტადიის (Dukes' C) კოლინჯის კიბოთი, მხარს უჭერს ქსელოდას გამოყენებას ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში (XELOX) კოლინჯის კიბოს მქონე პაციენტების ადიუვანტური თერაპიისათვის (NO16968 კვლევა). ამ კვლევაში 944 პაციენტი რანდომიზებული იყო ქსელოდას მისაღებად 3 კვირიანი ციკლებით 245 კვირის მანძილზე (1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ 2 კვირა, შემდეგი 1 კვირიანი შესვენებით) კომბინაციაში ოქსალიპლატინთან (130 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზია 2 საათი 1-ელ დღეს ყოველ 3 კვირაში) (XELOX), და 942 პაციენტი ბოლუსური 5-FU და ლეუკოვორინის (5-FU/LV) მისაღებად.

პირველადი ანალიზისას დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის (DFS) ITT პოპულაციაში, XELOX მნიშვნელოვნად უკეთესი იყო 5-FU/LV-ზე (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). 3 წლიანი DFS დონე იყო 71% XELOX -ზე, ხოლო 67% 5-FU/LV-ზე.

მეორადი საბოლოო წერტილის - გამწვევებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის ანალიზი (RFS) ამყარებს ამ შედეგებს hazard ratio-თი 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) XELOX vs. 5-FU/LV.

XELOX აჩვენა უკეთესი საერთო გადარჩენადობის ტენდენცია (OS), hazard ratio = 0.87 (95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486), რაც აისახა სიკვდილის რისკის 13%-ით შემცირებაში. 5-წლიანი OS იყო 78% XELOX-ზე, ხოლო 74% 5-FU/LV-ზე. ეფექტურობის მონაცემები დაფუძნებულია დაკვირვების საშუალო დროზე რომელიც შეადგენდა 59 თვეს OS -სათვის და 57 თვეს DFS-სათვის. ITT პოპულაციაში გვერდითი მოვლენების გამო შეწყვეტის სიხშირე იყო უფრო მეტი XELOX კომბინირებული თერაპიის ჯგუფში (21%) ვიდრე 5-FU/LV მონოთერაპიის ჯგუფში (9%).

საშუალოდ 7 წლიანი დაკვირვების შემდეგ, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა DFS (HR=0.80, 95% CI 0.69, 0.93; p=0.0038) და RFS (HR=0.78, 95% CI 0.67, 0.91; p=0.0015) თვალსაზრისით შენარჩუნდა XELOX შემთხვევაში. 7-წლიანი OS იყო 73% XELOX -ზე და 67% 5-FU/LV-ზე. პირველადი ანალიზის შემდეგ დამატებითი 2 წლიანი დაკვირვებისას გადარჩენადობის დონეებს შორის სხვაობა გაიზარდა 3%-დან 6%-მდე.

მონოთერაპია - ქსელოდათი პირველი ხაზის თერაპია მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოს დროს

ორ კვლევაში, სულ 603 პაციენტს ჩაუტარდა მკურნალობა ქსელოდათი (3-კვირიანი ციკლები, 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ 2 კვირა შემდეგი 1 კვირიანი შესვენებით), ხოლო 604 პაციენტს კი 5-FU და ლეუკოვორინით (Mayo რეჟიმი). საერთო ობიექტური პასუხის დონე მთლიან რანდომიზებულ პოპულაციაში იყო 25.7% (ქსელოდა) და 16.7% (Mayo რეჟიმი), $p < 0.0002$. დაავადების პროგრესირებამდე საშუალო დრო იყო 140 დღე (ქსელოდა) და 144 დღე (Mayo რეჟიმი). საშუალო გადარჩენადობა იყო 392 დღე (ქსელოდა) და 391 დღე (Mayo რეჟიმი).

კომბინირებული თერაპია- პირველი ხაზის თერაპია მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოს დროს

რანდომიზებულ მულტიცენტრულ კვლევაში (NO16966) სულ 2035 პაციენტის მონაწილეობით, XELOX და FOLFOX-4 აღმოჩნდა თერაპიული თვალსაზრისით ექვივალენტური პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის და საერთო გადარჩენადობის მხრივ. პრესპეციფიურმა პირველადმა ექსპლორაციულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მკურნალობის ქვეჯგუფი XELOX + ბევაციზუმაბი ექვივალენტურია მკურნალობის ქვეჯგუფისა FOLFOX-4 + ბევაციზუმაბი საშუალო პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობით (hazard ratio 1.01 [97.5% CI 0.84–1.22]). დაკვირვების საშუალო პერიოდი პირველადი ანალიზის მომენტისათვის intent-to-treat პოპულაციაში იყო 1.5 წელი.

რანდომიზებულ მულტიცენტრულ კვლევაში (NO16967) რომელშიც სულ მონაწილეობდა 627 პაციენტი მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი, რომლებსაც მანამდე მიღებული ქონდათ პირველი ხაზის თერაპია ირინოტეკანით და ფტორპირიმიდინის შემცველი რეჟიმით, არ იქნა ნანახი მნიშვნელოვანი სხვაობა XELOX და FOLFOX-4 შორის პროგრესირებისაგან თავისუფალი და საერთო გადარჩენადობის თვალსაზრისით. დაკვირვების საშუალო პერიოდი პირველადი ანალიზის მომენტისათვის intent-to-treat პოპულაციაში იყო 2.1 წელი.

კომბინირებული თერაპია -ქსელოდა და დოცეტაქსელი ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს

III ფაზის კვლევაში, 255 პაციენტი მკურნალობდა ქსელოდათი (1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ 2 კვირის მანძილზე შემდეგი 1 კვირიანი შესვენებით) + დოცეტაქსელი (75 მგ/მ² 1 საათიანი ინტრავენური ინფუზია ყოველ 3 კვირაში), ანთრაციკლინის შემცველი ქიმიოთერაპიული რეჟიმის უეფექტობის შემდეგ. 256 პაციენტი იღებდა მხოლოდ დოცეტაქსელს (100 მგ/მ² 1 საათიანი ინტრავენური ინფუზია ყოველ 3 კვირაში). გადარჩენადობა კომბინირებული თერაპიისას - ქსელოდა+დოცეტაქსელი იყო მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი (442 დღე vs. 352 დღე მხოლოდ დოცეტაქსელზე; $p = 0.0126$). პასუხის საერთო

დონე სრულ, რანდომიზებულ პოპულაციაში (მკვლევარის შეფასება) იყო 41.6% Xeloda + დოცეტაქსელზე, ხოლო 29.7% მხოლოდ დოცეტაქსელზე ($p=0.0058$). დაავადების პროგრესირებამდე ან სიკვდილამდე საშუალო დრო იყო ქსელოდა + დოცეტაქსელზე (186 დღე) მნიშვნელოვნად მეტი ($p<0.0001$) ვიდრე მხოლოდ დოცეტაქსელზე (128 დღე).

ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ზუძუს კიბოს მკურნალობა ქსელოდათი და ვინორელბინით

კომბინაცია შესწავლილი იქნა სულ ოთხ II ფაზის კვლევაში, 262 ქალი პაციენტის მონაწილეობით. ყველა კვლევაში პაციენტები იღებდნენ ქსელოდას 1000 მგ/მ² დღეში ორჯერ 14 დღე, შემდეგი 7 დღიანი შესვენებით. ვინორელბინი მიეცა 92 პაციენტს დოზით 60 მგ/მ² ორალურად დღეზე 1, 8; 15, 115 პაციენტს დოზით 60 მგ/მ² ორალურად დღეზე 1 და 8; 55 პაციენტს 60 მგ/მ² ორალურად დღეზე 1 და 8 პირველ ციკლზე და 80 მგ/მ² ორალურად დღეზე 1 და 8 ყველა მომდევნო ციკლზე.

დაფიქსირდა პასუხის დონეები: 20% და 56.5% (ITT) ; 23.5% და 56.5% (PPT). პროგრესირებისაგან თავისუფალი საშუალო გადარჩენადობა იყო 3.4, 8.4, 8.4 და 10.5 თვე, ხოლო საშუალო საერთო გადარჩენადობა 11.3, 17.5, 25.8 და 29.2 თვე.

მონოთერაპია - ლოკალურად გაზრდილი ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა ქსელოდათი (ტაქსანებით ან ანთრაციკლინებით წინა მკურნალობის შემდეგ, ან როდესაც ანთრაციკლინები უკუნაჩვენებია)

ორ II სფაზის კვლევაში სულ 236 ქალი პაციენტი იღებდა ქსელოდას (1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ 2 კვირა, შემდეგი 7 დღიანი შესვენებით). პასუხის დონეები იყო 20% (პირველი კვლევა) და 25% (მეორე კვლევა). საშუალო დრო პროგრესირებამდე იყო 93 და 98 დღე, ხოლო საშუალო გადაჩენადობა იყო 384 და 373 დღე.

კომბინირებული თერაპია - საყლაპავის, გასტროეზოფაგური შესართავის და კუჭის კიბო

რანდომიზებულ, 4 ჯგუფიან, III ფაზის კვლევაში (REAL-2), 1002 პაციენტი შორსწასული ან მეტასტაზური საყლაპავის, გასტროეზოფაგური შესართავის და კუჭის კიბოთი მკურნალობდა ერთერთი შემდეგი სამმაგი კომბინაციით: EOX = ეპირუბიცინი (50 მგ/მ² ბოლუსურად დღეზე 1 ყოველ 3 კვირაში), ოქსალიპლატინი (130 მგ/მ²) ორსაათიანი ინფუზიის სახით 1 დღეზე ყოველ 3 კვირაში და კაპეციტაბინი (625 მგ/მ² დღეში ორჯერ, უწყვეტად), ან EOF = ეპირუბიცინი და ოქსალიპლატინი 5-FU-ით (200 მგ/მ² ყოველდღე ინფუზიის სახით) ან ECX = ეპირუბიცინი, ცისპლატინი (60 მგ/მ²) ორსაათიანი ინფუზიის

სახით დღეზე 1 ყოველ 3 კვირაში და კაპეციტაბინი (625 მგ/მ² დღეში ორჯერ უწყვეტად) ან ECF = ეპირუბიცინი, ცისპლატინი 5-FU-ით (200 მგ/მ² დღეში ინფუზიის სახით).

პირველადი საბოლოო წერტილის, საერთო გადარჩენადობის, პირველადი ეფექტურობის ანალიზმა პროტოკოლურ პოპულაციაში აჩვენა არაინფერიორულობა კაპეციტაბინისა 5-FU-დაფუძნებულ ჯგუფებთან შედარებით (hazard ratio 0.86, 95% CI 0.80–0.99) და ოქსალიპლატინისა ცისპლატინზე დაფუძნებულ ჯგუფებთან შედარებით (hazard ratio 0.92, 95% CI 0.80–1.05). საშუალო საერთო გადარჩენადობა პროტოკოლურ პოპულაციაში იყო 10.9 თვე კაპეციტაბინზე დაფუძნებულ ჯგუფებში, 9.6 თვე 5-FU-დაფუძნებულ ჯგუფებში, 10.0 თვე ცისპლატინზე დაფუძნებულ ჯგუფებში, ხოლო 10.4 თვე ოქსალიპლატინზე დაფუძნებულ ჯგუფებში.

საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 11.2 და 9.3 თვე EOX და EOF-სათვის, ხოლო 9.9 და 9.9 თვე ECX და ECF-სათვის. საშუალო პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა იყო 7.0 (EOX), 6.5 (EOF), 6.7 (ECX) და 6.2 (ECF) თვე, შესაბამისი პასუხის დონეებით 47.9%, 42.4%, 46.4% და 40.7%.

კომბინირებული თერაპია - კუჭის და გასტროეზოფაგური შესართავის ადენოკარცინომა

ჰერცეპტინისა და ცისპლატინის კომბინირებული გამოყენების შესახებ (კვლევა ToGA) იხილეთ ჰერცეპტინის გამოყენების ინსტრუქცია.

ფარმაკოკინეტიკა

კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იქნა დოზებზე 502–3514 მგ/მ²/დღეში. კაპეციტაბინის და მისი მეტაბოლიტების 5'-დეოქსი-5-ფტორციტიდინი (5'-DFCR) და 5'-დეოქსი-5-ფტორურიდინი (5'-DFUR) პარამეტრები 1 და 14 დღეზე გაზომილი, ერთნაირი იყო. AUC 5-FU-ისა იყო 30%–35% უფრო მაღალი დღეზე 14, მაგრამ შემდეგ აღარ იზრდებოდა (დღე 22). თერაპიული დოზებით, კაპეციტაბინის და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკა იყო დოზა-პროპორციული, გარდა 5-FU-ისა.

შეწოვა

პრეპარატი პერორალურად მიღებისას სწრაფად და სრულად შეიწოვება, და სწრაფად მეტაბოლიზდება. საკვებთან ერთად მიღება ამცირებს კაპეციტაბინის შეწოვას, თუმცაღა უმნიშვნელო გავლენას ახდენს 5-დფურ-ის და მისი მომდევნო მეტაბოლიტის - ფტორურაცილის „კონცენტრაცია-დროის“ მრუდქვეშა ფართობის მაჩვენებლის სიდიდეზე. კაპეციტაბინის გამოყენებისას 1250 მგ/მ² ოდენობის დოზით საკვების მიღების შემდეგ, მისი (კაპეციტაბინის), 5'-დფცტ, 5'-

დღურ, ფუ-ისა და ფბალ-ის პლაზმისმიერი მაქსიმალური კონცენტრაციები (C_{max}) მე-14 დღისათვის შეადგენდა შესაბამისად 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 და 5.46 მკგ/მლ. პიკური პლაზმისმიერი კონცენტრაციის მიღწევისათვის საჭირო დროის მაჩვენებლები (T_{max}) უტოლდებოდა 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 და 3.34 სთ-ს, შესაბამისად, ხოლო $AUC_{0-\infty}$ მაჩვენებლებმა შეადგინა 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 და 36.3 მკგ \cdot სთ/მლ, შესაბამისად.

განაწილება

ადამიანის პლაზმის გამოყენებით წარმოებულმა *in vitro* კვლევებმა უჩვენა, რომ კაპეციტაბინის, 5'-დფცტ, 5'-დფურ და ფუ-ის პლაზმისმიერ ცილებთან (უპირატესად კი ალბუმინთან) შეკავშირების მაჩვენებელი ტოლი იყო 54%, 10%, 62% და 10%, შესაბამისად.

მეტაბოლიზმი

კაპეციტაბინი პირველადად მეტაბოლიზდება ღვიძლში კარბოქსილესთერაზას ზემოქმედების მეშვეობით 5'-დფცტ-ის წარმოქმნით, რომელიც შემდგომ, ძირითადად ღვიძლსა და სამსივნურ ქსოვილებში ლოკალიზებული ციტიდინ-დეამინაზას ზემოქმედების საფუძველზე გარდაიქმნება 5'-დფურ-ად.

მომდევნო ბიოტრანსფორმაცია აქტიური ციტოტოქსიური მოქმედების მქონე მეტაბოლიტამდე (ფუ) ხორციელდება უპირატესად სიმსივნურ ქსოვილში სიმსივნესთან-ასოცირებული ანგიოგენური ფაქტორის - თიმიდინ-ფოსფორილაზის ზემოქმედების საფუძველზე.

ფტორურაცილის პლაზმისმიერი AUC მაჩვენებელი საშუალოდ 6-22-ჯერ უფრო ნაკლებია, ვიდრე ფტორურაცილის 600 მგ/მ² ოდენობის მქონე დოზის ინტრავენური ბოლუსის სახით გამოყენებისას. კაპეციტაბინის მეტაბოლიტები ციტოტოქსიური მოქმედების თვისებებს იძენენ მხოლოდ ფტორურაცილად და ფტორურაცილის მეტაბოლიტებად გარდაქმნის შემდგომ.

ამის შემდეგ, ფტორურაცილი განიცდის კატაბოლიზმს მისი არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით: ესენია დიჰიდრო-5-ფტორურაცილი (ფურ₂), 5-ფტორურეიდოპროპიონის მჟავა (ფუ₃მ) და α -ფტორ- β -ალანინი (ფბალ); აღნიშნული პროცესი ხორციელდება დიჰიდროპირიმიდინ-დეჰიდროგენაზას (დჰდ) ზემოქმედებით, რომლის აქტივობაც თავის მხრივ, განაპირობებს რეაქციის მიმდინარეობის სისწრაფის შეზღუდვას.

გამოყოფა

კაპეციტაბინის, 5'-დფცტ, 5'-დფურ, ფუ-ის და ფბალ-ის ნახევრად დაშლის პერიოდი ($t_{1/2}$) შესაბამისად შეადგენს 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 და 3.23 სთ-ს. პერორალურად მიღების შემდგომ კაპეციტაბინის მეტაბოლიტები უპირატესად გამოიყოფიან შარდთან ერთად. კაპეციტაბინის მიღებული დოზის უმეტესი ნაწილი (95.5%) გამოიყოფა შარდთან ერთად: კაპეციტაბინი (2.9%), 5'-DFCR (7.2%), 5'-DFUR (11.1%), 5-FU (0.54%) და FBAL (57%). განავლით მისი გამოყოფა მინიმალურია (2.6%).

ფარმაკოკინეტიკა პაციენტთა სპეციალურ ჯგუფებში

პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით ღვიძლის მეტასტაზების გამო

არ დაფიქსირებულა კაპეციტაბინის ბიოაქტივაციაზე და ფარმაკოკინეტიკაზე მნიშვნელოვანი გავლენა კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც ღვიძლის მეტასტაზების გამო აქვთ ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო დაქვეითება (იხ. დოზირება და მიღების წესი).

ღვიძლის მძიმე უკმარისობის დროს ფარმაკოკინეტიკის ცვლილებებზე მონაცემები არ არსებობს.

პაციენტები თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით

კიბოთი დაავადებულ, თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი ან მძიმე დაქვეითების მქონე პაციენტებში ფარმაკოკინეტიკის შესწავლამ აჩვენა, რომ არ არსებობს მტკიცებულებები კრეატინინის კლირენსის გავლენისა ინტაქტური 5-FU -ის ფარმაკოკინეტიკაზე. დაფიქსირდა, რომ კრეატინინის კლირენსი გავლენას ახდენს 5'-DFUR სისტემურ არსებობაზე (35% გაზრდა AUC-ისა კრეატინინის კლირენსის 50% -იან შემცირებასთან ერთად) და FBAL-ზე (114% გაზრდა AUC-ისა კრეატინინის კლირენსის 50% -იან შემცირებასთან ერთად). FBAL მეტაბოლიტს ანტიპროლიფერაციული აქტივობა არ ახასიათებს.

ხანდაზმული ასაკის პაციენტები

ასაკი ზეგავლენას არ ახდენს 5'-დფურ-ის და ფტორურაცილის ფარმაკოკინეტიკაზე. ფბალ-ის AUC მაჩვენებლის სიდიდე იზრდებოდა ასაკის მატებასთან ერთად (ავადმყოფების ასაკის 20%-ით მომატება ასოცირებული იყო ფბალ-ის AUC მაჩვენებლის სიდიდის 15%-იან ზრდასთან), რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია თირკმლის ფუნქციურ ცვლილებებთან (იხ. პაციენტები თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებით).

ბავშვები

ბავშვებში ფარმაკოკინეტიკაზე მონაცემები არ არსებობს..

ფარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი ჩატარდა ქსელოდას მოხმარების შემდეგ კოლორექტალური კიბოს მქონე 505 პაციენტში დოზით 1250 მგ/მ² დღეში ორჯერ. სქესი, ღვიძლის მეტასტაზების არსებობა ან არარსებობა მკურნალობის დაწყებისას, Karnofsky ინდექსი, საერთო ბილირუბინი, შრატის ალბუმინი, ASAT და ALAT არ ახდენდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვან გავლენას 5'-DFUR, 5-FU და FBAL ფარმაკოკინეტიკაზე.

პრეკლინიკური მონაცემები

გამრავლება

კაპეციტაბინის მიცემა მდედრი თაგვებისათვის იწვევდა მათი ფერტილობის დაქვეითებას. მამრ თაგვებზე 13 კვირიანი კვლევისას გამოვლინდა რეპროდუქციული ორგანოების ატროფიული და დეგენერაციული ცვლილებები. ორივე შემთხვევაში ცვლილებები შექცევადი იყო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

სხვა ფტორპირიმიდინების მსგავსად, კაპეციტაბინსაც აქვს ემბრიოლექტალური და ტერატოგენული ეფექტები (კლასის ეფექტი).

მუტაგენობა

კაპეციტაბინი *in vitro* მუტაგენური არ აღმოჩნდა ბაქტერიებზე (Ames ტესტი) და ძუძუმწოვრების უჯრედებზე (V79/HPRT), ასევე *in vivo* თაგვების მიკრონუკლეარულ უჯრედებზე. მიუხედავად ამისა, სხვა ნუკლეოზიდის ანალოგების მსგავსად, კაპეციტაბინი კლასტოგენურ გავლენას ახდენს ადამიანის ლიმფოციტებზე *in vitro* პირობებში.

სპეციალური შენიშვნები

სტაბილურობა

მედიკამენტის გამოყენება არ შეიძლება კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის თარიღის (EXP) შემდეგ.

შენახვის პირობები

არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალი ტემპერატურის პირობებში.

განადგურება

ყველა გამოუყენებელი სამედიცინო პროდუქტი, მკურნალობის დასრულების ან ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ, თავისივე შეფუთვით დაბრუნებული უნდა იქნას მისი გაცემის ადგილზე (ექიმთან ან ფარმაცევტთან) სათანადო წესით განადგურებისათვის.

შეფუთვა

ტაბლეტები 150 მგ

60

ტაბლეტები 500 მგ

120

ეს არის მედიკამენტი

მედიკამენტი პროდუქტია, რომელიც გავლენას ახდენს თქვენს ჯანმრთელობაზე და მისი ინსტრუქციის დარღვევით გამოყენება შესაძლოა თქვენთვის სახიფათო იყოს

მკაცრად დაიცავით ექიმის დანიშნულება, გამოყენების მეთოდი და ფარმაცევტის ინსტრუქციები, რომელმაც მედიკამენტი მოგყიდათ.

ექიმი და ფარმაცევტი იცნობენ მედიკამენტს, მის სარგებელს და რისკებს.

არ შეწყვიტოთ დანიშნული მკურნალობა თვითნებურად.

არ გაიმეოროთ იგივე დანიშნულება ექიმთან კონსულტაციის გარეშე.

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილას

Council of Arab Health Ministers

Union of Arab Pharmacists

მიმდინარე, აგვისტო, 2016

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel,

Switzerland by Excella GmbH & Co. KG, Feucht, Germany