

რუსეთის ფედერაციის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტრო

სამკურნალო საშუალების - ქსელოდა® (XELODA®)

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

სარეგისტრაციო ნომერი

П N016022/01

სავაჭრო სახელწოდება

ქსელოდა®

საერთაშორისო არა-პატენტირებული სახელწოდება

კაპეციტაბინი

ქიმიური სახელწოდება

5-დეზოქსი-5-ფტორო-*N*-[(პენტილოქსი)კარბონილ]-ციტიდინი

სამკურნალო ფორმა

აპკოვანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

შემადგენლობა

აპკისებური გარსით დაფარული თითოეული 150 მგ-იანი ტაბლეტი შეიცავს:

მომქმედი ნივთიერება: კაპეციტაბინი – 150 მგ;

დამხმარე ნივთიერებები: ლაქტოზა – 15.6 მგ, მიკროკრისტალური ცელულოზა – 7.2 მგ, ნატრიუმის კროსკარმელოზა – 6.0 მგ, ჰიპრომელოზა (3 მПа.с) – 4.5 მგ, მაგნიუმის სტეარატი – 2.7 მგ;

გარსი: ვარდისფერი Opadry 03A14309 (ჰიპრომელოზა [6 მПа.с], ტალკი, ტიტანის დიოქსიდი [E171], რკინის ოქსიდის ყვითელი საღებავი [E172], რკინის ოქსიდის წითელი საღებავი [E172]) – 8.5 მგ.

აპკოვანი გარსით დაფარული თითოეული 500 მგ-იანი ტაბლეტი შეიცავს:

მომქმედი ნივთიერება: კაპეციტაბინი – 500 მგ;

დამხმარე ნივთიერებები: ლაქტოზა – 52.0 მგ, მიკროკრისტალური ცელულოზა – 24.0 მგ, ნატრიუმის კროსკარმელოზა – 20.0 მგ, ჰიპრომელოზა (3 მПа.с) – 15.0 მგ, მაგნიუმის სტეარატი – 9.0 მგ;

გარსი: ვარდისფერი Opadry 03A14380 (ჰიპრომელოზა [6 mPa.c], ტალკი, ტიტანის დიოქსიდი [E171], რკინის ოქსიდის ყვითელი საღებავი [E172], რკინის ოქსიდის წითელი საღებავი [E172]) – 18.0 მგ.

აღწერილობა

150 მგ-იანი ტაბლეტები: ღია-ატმისფერი (ღია-რძისფერ-ვარდისფერი) გარსით დაფარული, ორმხრივ ამობურცული, მოგრძო ფორმის ტაბლეტები, რომელთა ერთ მხარეზეც ამოტვიფრულია «XELODA», ხოლო მეორე მხარეზე კი - ნიშნული «150».

500 მგ-იანი ტაბლეტები: ატმისფერი (რძისფერ-ვარდისფერი) გარსით დაფარული, ორმხრივ ამობურცული, მოგრძო ფორმის ტაბლეტები, რომელთა ერთ მხარეზეც ამოტვიფრულია «XELODA», ხოლო მეორე მხარეზე კი - ნიშნული «500».

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი

სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალება, ანტიმეტაბოლიტი.

ATX კოდი

[L01BC06]

ფარმაკოლოგიური თვისებები

ფარმაკოდინამიკა

კაპეციტაბინი წარმოადგენს ფტორპირიმიდინის კარბამატიდან წარმოებულ პერორალურად გამოსაყენებელ ციტოსტატიკს, რომელიც აქტივაციას განიცდის სიმსივნურ ქსოვილში, სადაც განაპირობებს ამ უკანასკნელზე არჩევითი ციტოტოქსიური ზემოქმედების განვითარებას.

In vitro პირობებში კაპეციტაბინი არ ხასიათდება ციტოტოქსიური მოქმედების ეფექტით, ხოლო *in vivo* პირობებში კი იგი გარდაიქმნება 5-ფტორურაცილად (5-ფუ), რომელიც ექვემდებარება თავის შემდგომ მეტაბოლიზმს. ფტორურაცილის წარმოქმნას სიმსივნურ ქსოვილში ადგილი აქვს უპირატესად სიმსივნური ანგიოგენური ფაქტორის - თიმიდინ-ფოსფორილაზის ზემოქმედების საფუძველზე, რის შედეგადაც ფტორურაცილის სისტემური ზემოქმედება ჯანსაღ ქსოვილებზე მინიმუმამდე არის დაყვანილი.

კაპეციტაბინის შემდგომი ფერმენტული ბიოტრანსფორმაციის საფუძველზე წარმოქმნილი ფტორურაცილი უფრო მაღალი კონცენტრაციით გროვდება სიმსივნურ ქსოვილში, ვიდრე გარემომცველ ჯანსაღ ქსოვილებში. კოლო-რექტალური 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.

ძუძუს, კუჭის, კოლო-რექტალური, საშვილოსნოს ყელისა და საკვერცხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტთა სიმსივნურ უჯრედებში აღინიშნება თიმიდინ-ფოსფორილაზას (რომელსაც ძალუმს 5'-დიოქსი-5-ფტორურიდინის [5'-დფურ] გარდაქმნა 5-ფტორურაცილად) შემცველობის უფრო მაღალი დონეები, ვიდრე შესაბამის ჯანსაღ ქსოვილებში.

როგორც ჯანსაღი, ასევე სიმსივნური უჯრედები განაპირობებენ ფტორურაცილის გარდაქმნასა და მეტაბოლიზმს 5-ფტორ-2-დეზოქსიურიდინის მონოფოსფატად (ფდუმფ) და 5-ფტორურიდინტრიფოსფატად (ფუტფ). აღნიშნული მეტაბოლიტები იწვევენ უჯრედების დაზიანებას ორი ერთმანეთისაგან განსხვავებული მექანიზმის საფუძველზე:

უპირველეს ყოვლისა, ფდუმფ-ი და N^{5-10} -მეთილენტეტრაჰიდროფოლატი უკავშირდებიან თიმიდილატ-სინთაზას (თს), რის შედეგადაც წარმოიქმნება კოვალენტურად შეკავშირებული მესამეული კომპლექსი, რაც განაპირობებს ურაცილისაგან თიმიდილატის ფორმირების დათრგუნვას. თიმიდილატი წარმოადგენს თიმიდინ-ტრიფოსფატის აუცილებელ წინამორბედს, რომელიც თავის მხრივ უმნიშვნელოვანესი ნაერთია დნმ-ის სინთეზისთვის; ამგვარად ამ ნაერთის დეფიციტის ფონზე მოსლოდნელია უჯრედული დაყოფისა და გამრავლების პროცესების დათრგუნვის განვითარება.

გარდა ამისა, შესაძლოა, რომ უჯრედის ბირთვის ტრანსკრიპციის ფერმენტებმა რნმ-ის სინთეზის მიმდინარეობის პროცესში ურიდინ-ტრიფოსფატის ნაცვლად შეცდომით ჩართონ 5-ფლუორიდინ-ტრიფოსფატი (ფუტფ). ეს მეტაბოლური „შეცდომა“ კი თავის მხრივ გამოიწვევს რნმ-ის პროცესინგისა და ცილების სინთეზის დარღვევას.

ფარმაკოკინეტიკა

შეწოვა

პრეპარატი პერორალურად მიღებისას სწრაფად და სრულად შეიწოვება, გარდაიქმნება რა 5'-დეზოქსი-5-ფტოროციტიდინად (5-დფცტ) და 5-დეზოქსი-5-ფტოროურიდინად (5-დფურ). 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'-დფურ, 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 (ცილებთან შებმა)

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 პირველად 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 ციტოტიქსიური მოქმედების მქონე მეტაბოლიტამდე (ფუ) ხორციელდება უპირატესად სიმსივნურ ქსოვილში სიმსივნესთან-ასოცირებული ანგიოგენური ფაქტორის - თიმიდინ-ფოსფორილზის 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 ციტოტიქსიური 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 (დპდ) 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. კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკა შეისწავლებოდა მისი 502 - 3514 მგ/მ²/დღეში დოზირებით გამოყენების პირობებში. კაპეციტაბინის, 5'-დფცტ და 5'-დფურ-ის ფარმაკოკინეტიკური

პარამეტრები პრეპარატის გამოყენების 1-ლ და მე-14 დღეს ერთმანეთის იდენტური იყო. ფტორურაცილის AUC მაჩვენებელი 30-35%-ით მატულობდა მე-14 დღისათვის და შემდგომში აღარ აღინიშნებოდა მისი მომდევნო ზრდა (22-ე დღე). თერაპიული დოზირების ფარგლებში გამოყენებისას კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების, გარდა ფტორურაცილისა, ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები ხასიათდებოდნენ დოზა-პროპორციულობით.

პერორალურად მიღების შემდგომ კაპეციტაბინის მეტაბოლიტები უპირატესად გამოიყოფიან შარდთან ერთად. კაპეციტაბინის მიღებული დოზის უმეტესი ნაწილი (95.5%) გამოიყოფა შარდთან ერთად. განავლით მისი გამოყოფა უმნიშვნელოა (2.6 %). შარდში გამოყოფილ ძირითად მეტაბოლიტს წარმოადგენს ფბალ-ი, რომლი წილზეც მოდის მიღებული დოზის 57%. კაპეციტაბინის დაახლოებით 3% შარდში გამოიყოფა უცვლელი სახით.

კომბინირებული თერაპია

არ გამოვლენილა კაპეციტაბინის რაიმე ზემოქმედება დოცეტაქსელისა და პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე (C_{max} და AUC), და პირიქით, დოცეტაქსელისა და პაკლიტაქსელის ზეგავლენა 5'-დფურ-ის (კაპეციტაბინის ძირითადი მეტაბოლიტი) ფარმაკოკინეტიკაზე.

ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ კლინიკურ ჯგუფებში

სქესს, მკურნალობის დაწყებამდე ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანების არსებობას ან არარსებობას, პაციენტის ზოგადი მდგომარეობის შეფასების ინდექსს, საერთო ბილირუბინისა და შრატისმიერი ალბუმინის კონცენტრაციას, ასევე ალტ-სა და ასტ-ს აქტივობის დონეს არ ჰქონდა რაიმე სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზეგავლენა 5'-დფურ, ფუ-ის და ფბალ-ის ფარმაკოკინეტიკურ მახასიათებლებზე.

ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანებით გამოწვეული ღვიძლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფები

მეტასტაზური დაზიანებით გამოწვეული მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმით გამოხატული ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში არ გამოვლენილა კაპეციტაბინის ბიოაქტივაციისა და ფარმაკოკინეტიკის რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები. ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დაზიანების მქონე პაციენტებში კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკის შესახებ მონაცემები არ არის.

თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე ავადმყოფები

ფარმაკოკინეტიკური კვლევის მონაცემები მიუთითებენ, რომ სხვადასხვა ხარისხის სიმძიმით (მსუბუქიდან მძიმე ხარისხამდე) გამოხატული თირკმლის უკმარისობის დროს შეუცვლელი პრეპარატისა და ფტორურაცილის ფარმაკოკინეტიკა არ არის დამოკიდებული კრეატინინის კლირენსზე (კკ). კრეატინინის კლირენსი გავლენას ახდენს ფტორურაცილის უშუალო წინამორბედის - 5'-დფურ-ის AUC მაჩვენებლის

სიდიდეზე (კრეატინინის კლირენსის 50%-ით შემცირებისას 5'-დფურ-ის AUC მაჩვენებელი მატულობს 35%-ით) და ფბალ-ის AUC მაჩვენებლის სიდიდეზე (კრეატინინის კლირენსის 50%-ით შემცირებისას ფბალ-ის AUC მაჩვენებელი მატულობს 114%-ით). ფბალ-ი წარმოადგენს მეტაბოლიტს, რომელსაც არ გააჩნია ანტი-პროლიფერაციული აქტივობა, ხოლო 5'-დფურ-ი კი - ფტორურაცილის უშუალოდ წინამორბედი პრეკურსორია.

ხანდაზმული ასაკის პაციენტები

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

რასა

ნეგროიდული რასის პაციენტებში კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკა არ განსხვავდება ევროპეოიდული რასის ავადმყოფების ფარმაკოკინეტიკისაგან.

გამოყენების ჩვენებები

სარბევე ჯირკვლის კიბო

- დოცეტაქსელთან ერთად კომბინირებული თერაპია ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზირებული ძუძუს კიბოს დროს არა-ეფექტური (წარუმატებელი) ქიმიოთერაპიის (ანტრაციკლინური რიგის პრეპარატის გამოყენების ჩათვლით) შემთხვევაში.
- მონოთერაპიის სახით გამოყენება ტაქსანებითა და ანტრაციკლინის რიგის პრეპარატებით წარმოებული ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტული ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზირებული ძუძუს კიბოს დროს, ან ამ უკანასკნელთა გამოყენების მიმართ წინააღმდეგ ჩვენებების არსებობის შემთხვევებში.

კოლო-რექტალური სიმსივნე

- III სტადიის მსხვილი ნაწლავი კიბოს ადიუვანტური თერაპია ქირურგიული მკურნალობის შემდგომ.
- მეტასტაზური კოლო-რექტალური კიბოს მკურნალობა.

კუჭის კიბო

- კუჭის გავრცობილი კიბოს პირველი რიგის თერაპია.

წინააღმდეგვენებები

ზემგრძობელობა კაპეციტაბინისა, ან პრეპარატის ნებისმიერი სხვა შემადგენელი კომპონენტის მიმართ.

ზემგრძობელობა ფტორურაცილის მიმართ, ან ანამნეზში ფტორპირიმიდინის წარმოებულების გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს რეგისტრირსებობისას.

დიჰიდროპირიმიდინ-დეჰიდროგენაზას (დჰდ), ისევე როგორც სხვა ფტორპირიმიდინების, დადასტურებული დეფიციტის არსებობა.

სორივუდიისა ან მისი ბრივუდინის მსგავსი სტრუქტურული ანალოგების ერთდროული გამოყენება.

ღვიძლის მძიმე ხარისხით გამოხატული უკმარისობა, ლეიკოპენია.

თირკმლის მძიმე ხარისხით გამოხატული უკმარისობა (როდესაც კრეატინინის კლირენსი ნაკლებია 30 მლ/წთ-ზე).

ნეიტროფილების $<1.5 \times 10^9/\text{ლ}$ და თრომბოციტების $<100 \times 10^9/\text{ლ}$ საწყისი რაოდენობრივი მაჩვენებლების არსებობა.

კომბინირებული თერაპიის შემადგენელი ერთ-ერთი პრეპარატის მიმართ წინააღმდეგვენების შემთხვევაში არ შეიძლება მისი გამოყენება.

ორსულობა და ლაქტაციის პერიოდი.

ბავშვთა ასაკი (გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება დადგენილი არ არის).

გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

გულის იშემიური დაავადების დროს (გიდ), ანამნეზში ანემიისა და სტენოკარდიის არსებობის შემთხვევაში, ასევე საშუალო სიმძიმის თირკმლისა და ღვიძლის უკმარისობის დროს, ჰიპო- ან ჰიპერკალციემიის შემთხვევაში, ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დაავადებების დროს, შაქრიანი დიაბეტისა და წყალ-მარილოვანი ცვლის მოშლის შემთხვევაში, 60 წლის ასკის ზევით, კუმარინული რიგის პერორალურ ანტიკოაგულანტებთან ერთდროულად გამოყენების დროს, ლაქტაზის თანდაყოლილი დეფიციტის არსებობის შემთხვევაში, ლაქტაზის აუტანლობისა და გლუკოზა-გალაქტაზის მალაბსორბციის დროს.

გამოყენების წესი და დოზირება

პერორალურად, წყალთან ერთად, ჭამის შემდეგ არაუგვიანეს 30 წუთისა.

დოზირების სტანდარტული რეჟიმი

მონოთერაპია

მსხვილი ნაწლავის კიბო, კოლო-რექტალური კიბო და ძუძუს კიბო

1250 მგ/მ² ოდენობით დღეში ორჯერ - დილას და საღამოს მონოთერაპიული დოზაა (მთლიანი სადღეღამისო დოზით 2500 მგ/მ²) 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით (ინტერვალით).

კომბინირებული თერაპია

ძუძუს კიბო

1250 მგ/მ² ორჯერ დღეში 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით 3 კვირაში ერთხელ 1 სთ-იანი ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოყენებულ 75 მგ/მ² დოცეტაქსელთან ერთად კომბინირებული მკურნალობისას.

პრემედიკაცია ხორციელდება დოცეტაქსელის შეყვანის წინ მისი გამოყენების ინსტრუქციის შესაბამისად.

კოლო-რექტალური კიბო და კუჭის კიბო

კომბინირებული თერაპიის წარმოებისას (ირინოტეკანთან ერთად კომბინაციაში წარმოებული მკურნალობის გამოკლებით) პრეპარატ ქსელოდას[®] დოზირება შეადგენს 800-1000 მგ/მ² ორჯერადად მისაღებად 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით ან 625 მგ/მ² დღეში 2-ჯერადად მისი უწყვეტად გამოყენების რეჟიმის შემთხვევაში.

ირინოტეკანთან ერთად კომბინაციაში გამოყენებისას (რეჟიმი XELIRI) პრეპარატ ქსელოდას[®] რეკომენდირებული დოზირება შეადგენს 800 მგ/მ² ორჯერადად მისაღებად 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით. კომბინირებული თერაპიისათვის ბევაციზუმაზის დამატება არ განაპირობებს პრეპარატ ქსელოდას[®] საწყისი დოზის ცვლილებას.

პირღებინების საწინააღმდეგო საშუალებები და პრემედიკაცია ადექვატური ჰიდრატაციის უზრუნველსაყოფად ინიშნება ცისპლატინისა და ოქსალიპლატინის შეყვანის წინ მათი პრეპარატ ქსელოდასთან[®] ერთად კომბინაციაში გამოყენების ინსტრუქციების შესაბამისად.

III სტადიის მსხვილი ნაწლავი კიბოს ადიუვანტური თერაპიის დროს პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის რეკომენდირებული ხანგრძლივობა შეადგენს 6 თვეს, ანუ მკურნალობის 8 კურსს.

ცისპლატინთან ერთად კომბინაციაში გამოყენება

1000 მგ/მ² მიიღება დღეში ორჯერადად 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით ცისპლატინთან ერთად (80 მგ/მ² 3 კვირაში ერთხელ 2 სთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით, როდესაც პირველი ინფუზია ინიშნება ციკლის პირველ დღეს) კომბინაციაში გამოყენებისას. პრეპარატ ქსელოდას® პირველი დოზა ინიშნება მკურნალობის ციკლის პირველი დღის საღამოს, ხოლო უკანასკნელი დოზირება კი - მე-15 დღის დილას.

ოქსალიპლატინთან ანდა ოქსალიპლატინთან და ბევაციზუმაბთან ერთად კომბინაციაში გამოყენება

1000 მგ/მ² მიიღება დღეში ორჯერადად 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით ოქსალიპლატინთან ანდა ოქსალიპლატინთან და ბევაციზუმაბთან ერთად კომბინაციაში გამოყენებისას. პრეპარატ ქსელოდას® პირველი დოზა ინიშნება მკურნალობის ციკლის პირველი დღის საღამოს, ხოლო უკანასკნელი დოზირება კი - მე-15 დღის დილას. ბევაციზუმაბი შეიყვანება 7.5 მგ/კგ ოდენობის დოზით 3 კვირაში ერთხელ 30-90 წთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით, როდესაც პირველი ინფუზია ინიშნება ციკლის პირველ დღეს. ბევაციზუმაბის გამოყენების შემდგომ შეიყვანება ოქსალიპლატინი (130 მგ/მ² 2 სთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით).

ეპირუბიცინთან და პლატინის საფუძველზე წარმოებულ პრეპარატთან ერთად კომბინაციაში გამოყენება

625 მგ/მ² მიიღება დღეში ორჯერადად უწყვეტი რეჟიმის სახით ეპირუბიცინთან (50 მგ/მ² დოზის 3 კვირაში ერთხელ ბოლუსურად წარმოებული ინტრავენური ინექცია, მოყოლებული მკურნალობის ციკლის პირველი დღიდან) და პლატინის საფუძველზე წარმოებულ პრეპარატთან ერთად კომბინირებისას. პლატინის საფუძველზე წარმოებული პრეპარატი (ცისპლატინი 60 მგ/მ² დოზით, ან ოქსალიპლატინი 130 მგ/მ² დოზით) შეყვანილი უნდა იქნეს მკურნალობის ციკლის პირველ დღეს 2 სთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით, ხოლო შემდგომში - ყოველ 3 კვირაში ერთხელ.

ირინოტეკანთან ანდა ირინოტეკანთან და ბევაციზუმაბთან ერთად კომბინაციაში გამოყენება

პრეპარატ ქსელოდას® რეკომენდირებული დოზირება ირინოტეკანთან ან/და ირინოტეკანთან და ბევაციზუმაბთან ერთად კომბინაციაში გამოყენებისას შეადგენს

800 მგ/მ² ორჯერადად მისაღებად 14 დღის განმავლობაში მომდევნო 7-დღიანი შესვენებით.

ირინოტეკანი შეიყვანება 800 მგ/მ² ოდენობის დოზით 3 კვირაში ერთხელ 30 წთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით, როდესაც პირველი ინფუზია ინიშნება ციკლის პირველ დღეს.

ბევაციზუმაბი შეიყვანება 7.5 მგ/კგ ოდენობის დოზით 3 კვირაში ერთხელ 30-90 წთ-ის განმავლობაში წარმოებული ინტრავენური ინფუზიის სახით, როდესაც პირველი ინფუზია ინიშნება ციკლის პირველ დღეს.

ქვემოთ მოყვანილ ცხრილებში წარმოდგენილია პრეპარატ ქსელოდას® სტანდარტული და შემცირებული დოზის გაანგარიშების მაგალითები მისი 1250 მგ/მ² ან 1000 მგ/მ² საწყისი დოზების შემთხვევისათვის.

ცხრილი 1. სხეულის ზედაპირის ფართობის საფუძველზე გაანგარიშებული პრეპარატ ქსელოდას® სტანდარტული და შემცირებული დოზები მისი საწყისი დოზირების დონისათვის - 1250 მგ/მ²

	დოზა – 1250 მგ/მ ² 2-ჯერ დღეში				
	მთლიანი დოზა 1250 მგ/მ ²	150 მგ და/ან 500 მგ მისაღები აბების რაოდენობა (ყოველ მიღებაზე დღეში 2-ჯერადად – დილით და საღამოს)		შემცირებული დოზა (საწყისი დოზის 75%) 950 მგ/მ ²	შემცირებული დოზა (საწყისი დოზის 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. სხეულის ზედაპირის ფართობის საფუძველზე გაანგარიშებული პრეპარატ ქსელოდას® სტანდარტული და შემცირებული დოზები მისი საწყისი დოზირების დონისათვის - 1000 მგ/მ²

	დოზა – 1000 მგ/მ ² 2-ჯერ დღეში				
	მთლიანი დოზა 1000 მგ/მ ²	150 მგ და/ან 500 მგ მისაღები აბების რაოდენობა (ყოველ მიღებაზე დღეში 2-ჯერადად – დილით და საღამოს)		შემცირებული დოზა (საწყისი დოზის 75%) 750 მგ/მ ²	შემცირებული დოზა (საწყისი დოზის 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 კორექცია მკურნალობის მიმდინარეობისას

ზოგადი რეკომენდაციები

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებისას განვითარებული ტოქსიურობის ნივთიერება შესაძლებელია მოხდეს სიმპტომური მკურნალობითა და/ან პრეპარატის დოზირების კორექციის საფუძველზე (მკურნალობის შეწყვეტით ან დოზის შემცირებით). თუკი საჭირო გახდა დოზირების შემცირება, მაშინ შემდგომში აღარ უნდა მოხდეს მისი კვლავ გაზრდა.

თუკი მკურნალი ექიმის შეფასების თანახმად პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებისას განვითარებული ტოქსიური ეფექტები არ არის სერიოზული ხასიათის მქონე ან სიცოცხლისათვის საშიში, მაშინ შესაძლოა მკურნალობის გაგრძელება პრეპარატის საწყისი დოზის გამოყენებით მისი შემცირების ან მკურნალობის შეწყვეტის გარეშე.

1-ლი ხარისხის ტოქსიურობის განვითარების შემთხვევაში დოზირების ცვლილება არ ხდება. მე-2 და მე-3 ხარისხის ტოქსიურობის განვითარების შემთხვევაში პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენების საფუძველზე წარმოებული მკურნალობა უნდა შეწყდეს. ტოქსიურობის გამოვლინების სრული გაქრობის ან მისი ინტენსივობის შემცირების – I ხარისხში გადასვლის შემთხვევაში, შესაძლებელია მკურნალობის განახლება პრეპარატ ქსელოდას® სრული დოზის გამოყენებით ან მისი კორექციით მე-3 ცხრილში წარმოდგენილი რეკომენდაციების მიხედვით.

მე-4 ხარისხის ტოქსიურობის განვითარების შემთხვევაში მკურნალობა ან უნდა შეეწყვიტოს იქნას, ან დროებით შეჩერდეს სიმპტომების სრულ კუპირებამდე ანდა მათი ინტენსივობის შემცირებამდე – I ხარისხში გადასვლამდე, რის შემდგომაც შესაძლებელი იქნება პრეპარატის გამოყენების ხელახლა წამოწყება საწყისი დოზის 50%-ის ექვივალენტური ოდენობით. პაციენტმა დაუყოვნებლივ უნდა აცნობოს თავის მკურნალ ექიმს მის შემთხვევაში განვითარებული არასასურველი გამოვლინებების შესახებ. საშუალო ან მძიმე ხარისხის ტოქსიურობის განვითარების შემთხვევაში პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენება დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს. თუკი ტოქსიურობის გამოვლინების გამო გამოტოვებული იქნება პრეპარატ ქსელოდას® რამოდენიმე მიღება, მაშინ ეს გამოტოვებული დოზები არ შეიძლება, რომ ანაზღაურებული (ჩანაცვლებული) იყვნენ.

ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობა არ შეიძლება დაენიშნოს იმ პაციენტებს, რომელთა ნეიტროფილების საწყისი რაოდენობა $< 1.5 \times 10^9/\text{ლ}$ და/ან თრომბოციტების საწყისი რაოდენობა $< 100 \times 10^9/\text{ლ}$.

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობა უნდა შეწყდეს, თუკი ლაბორატორიული მაჩვენებლების არა-გეგმიური შემოწმების დროს გამოვლენილ იქნება, რომ ნეიტროფილების რაოდენობა შემცირდა $1.0 \times 10^9/\text{ლ}$ მაჩვენებელს ქვემოთ, ხოლო თრომბოციტების რაოდენობამ იკლო $75 \times 10^9/\text{ლ}$ მაჩვენებელზე ქვემოთ (მე-3 ან მე-4 ხარისხის ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა).

ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში წარმოდგენილია რეკომენდაციები პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის გამოვლინების შემთხვევაში მისი დოზირების ცვლილებების შესახებ.

ცხრილი 3. პრეპარატ ქსელოდას® დოზირების კორექციის სქემა

ტოქსიურობის ხარისხი NCIC* მიხედვით	დოზის ცვლილება მკურნალობის ციკლის მიმდინარეობისას	დოზის კორექცია მკურნალობის მომდევნო ციკლის მიმდინარეობისას (საწყისი დოზის %)
1-ლი ხარისხი	გაგრძელდეს იმავე დოზით	გაგრძელდეს იმავე დოზით
• მე-2 ხარისხი		
1-ლი გამოვლინება	მკურნალობა შეწყდეს ტოქსიურობის შემცირებამდე 0 – 1 ხარისხის დონეზე	100%
მე-2 გამოვლინება		75%
მე-3 გამოვლინება		50%
მე-4 გამოვლინება	მკურნალობა სრულიად შეწყდეს	არ გამოიყენება
• მე-3 ხარისხი		
1-ლი გამოვლინება	მკურნალობა შეწყდეს ტოქსიურობის შემცირებამდე 0 – 1 ხარისხის დონეზე	75%
მე-2 გამოვლინება		50%
მე-3 გამოვლინება	მკურნალობა სრულიად შეწყდეს	არ გამოიყენება
• მე-4 ხარისხი		
1-ლი გამოვლინება	მკურნალობა სრულიად შეწყდეს ანდა, თუკი ექიმი ჩათვლის, რომ პაციენტის ინტერესშია მკურნალობის გაგრძელება, მაშინ მკურნალობა შეწყდეს ტოქსიურობის შემცირებამდე 0 – 1 ხარისხის დონეზე	50%
მე-2 გამოვლინება	მკურნალობა სრულიად შეწყდეს	არ გამოიყენება

*კანადის ეროვნული ონკოლოგიური ინსტიტუტის კლინიკური კვლევების წარმოების ჯგუფის მიერ შემუშავებული ტოქსიურობის ზოგადი კრიტერიუმების (NCIC CTG, ვერსია 1), ანდა აშშ-ს ეროვნული ონკოლოგიური ინსტიტუტის სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიის შეფასების პროგრამით განსაზღვრული არასასურველი მოვლენების ზოგადი ტერმინოლოგიური კრიტერიუმების (CTCAE, ვერსია 3) მიხედვით. ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომისა და ჰიპერბილირუბინემიის სახით გამოვლენილი ტოქსიურობის შეფასების კრიტერიუმები დეტალურად არის აღწერილი ქვეთავში „განსაკუთრებული მითითებები“.

ზოგადი რეკომენდაციები კომბინირებული თერაპიის წარმოებისათვის

კომბინირებული თერაპიის წარმოების დროს ტოქსიურობის გამოვლინების განვითარების შემთხვევაში გათვალისწინებული უნდა იქნეს პრეპარატ ქსელოდას® დოზირების კორექციის შესახებ მე-3 ცხრილში ზემოთ მოყვანილი რეკომენდაციები და ასევე სხვა პრეპარატების გამოყენების ინსტრუქციებში მითითებული რეკომენდაციები.

თუკი მკურნალობის ციკლის დაწყებისას მოსალოდნელია პრეპარატ ქსელოდას® ან სხვა პრეპარატის(ების) გამოყენების გადავადება, მაშინ უნდა გადადებულ (დროებით შეჩერებული) იქნეს ყველა პრეპარატის გამოყენება მანამდე, სანამ არ იქნება მიღწეული ყველა პრეპარატის გამოყენებისათვის შესაბამისი პირობები.

თუკი კომბინირებული მკურნალობის წარმოების პროცესში განვითარებული ტოქსიურობის მოვლენები მკურნალი ექიმის აზრით არ არის დაკავშირებული პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებასთან, მაშინ უნდა გაგრძელდეს პრეპარატ ქსელოდას® მიღება, ხოლო სხვა პრეპარატის დოზირება კორექტირებული იქნეს მისი გამოყენების ინსტრუქციაში მითითებული რეკომენდაციების გათვალისწინებით.

თუკი საჭირო გახდება სხვა პრეპარატის(ების) გამოყენების შეწყვეტა, მაშინ პრეპარატ ქსელოდას® მიღება შესაძლოა განახლებული იქნეს მისი ხელახლა გამოყენების მოთხოვნების (პირობების) დაკმაყოფილების შემთხვევაში.

აღნიშნული რეკომენდაციები მისაღებია გამოყენების ყველა ჩვენებისათვის და პაციენტების ყველა განსაკუთრებული ჯგუფებისათვის.

დოზირების კორექცია განსაკუთრებულ შემხვევებში

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა ღვიძლში მეტასტაზების მქონე ავადმყოფებში

ღვიძლში მეტასტაზებისა და ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის დარღვევის მქონე პაციენტებში არ არის საჭირო თავდაპირველი (საწყისი) დოზირების ცვლილების განხორციელება, თუმცაღა ამგვარ პაციენტებზე უნდა დაწესდეს ზედმიწევნითი მეთვალყურეობა. პრეპარატის გამოყენება ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში შესწავლილი არ ყოფილა.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმლის საშუალო ხარისხის სიმძიმით გამოხატული უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში (კრეატინინის კლირენსი მკურნალობის დაწყებამდე = 30 - 50 მლ/წთ Cockcroft-Gault-ის ფორმულის მიხედვით) რეკომენდირებულია 1250 მგ/მ² ოდენობის მქონე საწყისი დოზის შემცირება 75%-დე, ხოლო თუკი საწყისი დოზა შეადგენს 1000 მგ/მ², მაშინ დოზირების კორექცია საჭირო არ არის.

თირკმლის მსუბუქი ხარისხის სიმძიმით გამოხატული უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში (კრეატინინის კლირენსი = 51- 80 მლ/წთ) საწყისი დოზირების კორექცია საჭირო არ არის.

ავადმყოფებში მე-2, მე-3, ან მე-4 ხარისხის არასასურველი მოვლენების განვითარების შემთხვევაში აუცილებელია ამ გამოვლინების გულდასმითი მონიტორინგის განხორციელება და წარმოებული მკურნალობის დაუყოვნებლივი დროებითი შეჩერება პრეპარატის დოზირების მომდევნო კორექციის მიზნით მე-3 ცხრილში წარმოდგენილი რეკომენდაციების შესაბამისად. თუკი მკურნალობის მიმდინარეობის პროცესში გაანგარიშებული კრეატინინის კლირენსი დაქვეითდება 30 მლ/წთ მაჩვენებლის დონეზე ქვევით, მაშინ პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობა უნდა შეწყდეს. თირკმლის საშუალო ხარისხის სიმძიმით გამოხატული უკმარისობის დროს პრეპარატის დოზირების კორექციის რეკომენდაციები გამოყენებადია როგორც

მონოთერაპიის, ასევე კომბინირებული თერაპიის წარმოებისათვის. დოზირების გაანგარიშების სქემა წარმოდგენილია 1-ლ და მე-2 ცხრილებში.

ბავშვები

პრეპარატ ქსელოდას® ეფექტურობა და უსაფრთხოება ბავშვებში დადგენილი არ არის.

ხანდაზმული და მოხუცებული პაციენტები

პრეპარატ ქსელოდას® მონოთერაპიის სახით გამოყენებისას მისი საწყისი დოზის კორექცია საჭირო არ არის. თუმცა, წარმოებულ მკურნალობასთან ასოცირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე მძიმე არასასურველი მოვლენების განვითარება უფრო ხშირი იყო 80 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში, ვიდრე შედარებით ახალგაზრდა ავადმყოფებში.

ხანდაზმული ავადმყოფების (65 წელზე მეტი ასაკის) სამკურნალოდ პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებისას სხვა სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატებთან ერთად კომბინაციაში, მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე გვერდითი მოვლენები გვერდითი მოვლენები გვერდითი მოვლენების განვითარება, ისევე როგორც იმ არასასურველი მოვლენების განვითარება, რომლებმაც განაპირობეს მკურნალობის შეწყვეტა, უფრო ხშირი იყო, ვიდრე შედარებით ახალგაზრდა ავადმყოფებში. ხანდაზმულ პაციენტებში რეკომენდირებულია მათი კლინიკური მდგომარეობის მკაცრი მონიტორინგის განხორციელება.

დოცეტაქსელთან ერთად წარმოებულ კომბინირებული მკურნალობის დროს 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში აღინიშნებოდა წარმოებულ მკურნალობასთან ასოცირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე და სერიოზული არასასურველი მოვლენების განვითარების სიხშირის მომატება. ამდენად, 60 წელზე მეტი ასაკის იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც მიიღებენ პრეპარატ ქსელოდას® კომბინაციას დოცეტაქსელთან ერთად, რეკომენდირებულია პრეპარატ ქსელოდას® საწყისი დოზის შემცირება 75 %-დე (950 მგ/მ² ორჯერ დღეში). დოზის გაანგარიშების სქემა წარმოდგენილია 1-ლ ცხრილში. ტოქსიურობის გამოვლინებების არარსებობის შემთხვევაში დოზირება შესაძლოა გაზრდილი იქნეს 1250 მგ/მ²-დე ორჯერ დღეში.

ირინოტეკანთან ერთად წარმოებულ კომბინირებული მკურნალობის დროს 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში რეკომენდირებულია პრეპარატ ქსელოდას® საწყისი დოზის შემცირება 800 მგ/მ²-დე ორჯერ დღეში.

გვერდითი მოქმედება

გვერდითი მოვლენები გვერდითი მოვლენები გვერდითი მოვლენების განვითარების სიხშირის აღწერის მიზნით გამოიყენება შემდეგი კატეგორიები: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ და $< 1/10$), არა-ხშირი ($\geq 1/1000$ და $< 1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10000$ და $< 1/1000$), ძალიან იშვიათი ($< 1/10000$, ერთეული შემთხვევების ჩათვლით). ქვევით

წარმოდგენილი გვერდითი მოვლენები ჩამოთვლილია მათი კლინიკური მნიშვნელობის მიხედვითა და გათვალისწინებით.

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს უხშირესად გამოვლენილ და/ან კლინიკურად მნიშვნელოვან არასასურველ რეაქციებს წარმოადგენდნენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ განვითარებული დარღვევები (განსაკუთრებით კი - დიარეა, გულისრევა, პირღებინება, მუცლის ტკივილი, სტომატიტი), ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი, დაღლილობა, უმადობა, კარდიოტოქსიურობის გამოვლინებები, თირკმლის უკმარისობის მიმდინარეობის დამძიმება ანამნეზურად თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე ავადმყოფებში, თრომბოზი/ემბოლია.

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მონოთერაპია

ინფექციური და პარაზიტული დაავადებები: ხშირად – ჰერპეს-ვირუსული ინფექცია, ნაზოფარინგიტი, ქვემო სასუნთქი გზების ინფექციები; არა-ხშირად – სეფსისი, საშარდე გზების ინფექცია, ცელულიტი, ტონზილიტი, ფარინგიტი, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის კანდიდოზი, გრიპი, გასტროენტერიტი, სოკოვანი ინფექციები, კბილის აბსცესი.

კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და დაუზუსტებელი სიმსივნეები: არა-ხშირად – ლიპომა.

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები: ხშირად – ნეიტროპენია; არა-ხშირად – ფებრილური ნეიტროპენია, გრანულოციტოპენია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია, ჰემოლიზური ანემია, INR-ის მაჩვენებლის მატება, პროთრომბინული დროის გახანგრძლივება.

იმუნური სისტემის დარღვევები: არა-ხშირად – მგრძობელობის მომატება.

ნივთიერებათა ცვლის და კვების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – ანორექსია; ხშირად – დეჰიდრატაცია, სხეულის მასის დაქვეითება; არა-ხშირად – შაქრიანი დიაბეტი, ჰიპოკალიემია, საჭმლის მონელების მოშლა, ჰიპერტრიგლიცერიდემია.

ფსიქიკის დარღვევები: არა-ხშირად – პანიკური შეტევები, გუნებ-განწყობის დათრგუნვა, ლიბიდოს დაქვეითება.

ნერვული სისტემის დარღვევები: ხშირად – თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა (ვერტიგოს გარდა), სისუსტე, პარესთეზიები, დისგეგზია (პირის გემოს გაუკუღმართება); არა-ხშირად – აფაზია, მეხსიერების დარღვევები, გულის წასვლა, წონასწორობის დარღვევები, მგრძობელობის კარგვა, პერიფერიული ნეიროპათია.

მხედველობის ორგანოს მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად – გაძლიერებული ცრემლდენა, კონიუნქტივიტი; არა-ხშირად – მხედველობის დაქვეითება, დიპლოპია.

სმენის ორგანოსა და ლაბირინთის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: არა-ხშირად – ვერტიგო, ყურების ტკივილი.

გულის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: არა-ხშირად – სტენოკარდია, მათ შორის არასტაბილური, არითმია, სინუსური ტაქიკარდია, გულისცემის შეგრძნება.

სისხლძარღვების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად – თრომბოფლებიტი; არა-ხშირად – ღრმა ვენების თრომბოზი, არტერიული წნევის მომატება, პეტექიები, არტერიული წნევის დაქვეითება, „ალეზი“, კიდურების დისტალური ნაწილების გაცივება.

სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის ღრუს ორგანოებისა და შუასაყრის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად – ცხვირიდან სისხლდენა, რინორეა; არა-ხშირად – პნევმოთორაქსი, სისხლიანი ხველება, ბრონქული ასთმა, ქოშინი ფიზიკური დატვირთვის დროს.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – დიარეა, გულისრევა, პირღებინება, სტომატიტი (მათ შორის წყლულოვანი), მუცლის ტკივილი; ხშირად – შეკრულობა, ტკივილი ეპიგასტრიუმის არეში, დისპეფსია; არა-ხშირად – ნაწლავთა გაუვალობა, ასციტი, ენტერიტი, დისფაგია, ტკივილი მუცლის ქვემო ნახევარში, გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქს-დაავადება, სისხლიანი განავალი.

ღვიძლისა და სანაღვლე გზების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად – ღვიძლის ფუნქციური ტესტების ცვლილებები; არა-ხშირად – სიყვითლე.

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი (პარესთეზიები, შეშუპება, ჰიპერემია, კანის აქერცვლა, ბებერების წარმოქმნა), დერმატიტი; ხშირად – კანის ჰიპერპიგმენტაცია, მაკულარული გამონაყარი, გამონაყარი, ალოპეცია, ერითემა, კანის სიმშრალე; არა-ხშირად – ბებერები, კანის წყლულები, ჭინჭრის ციება, ხელისგულების ერითემა, სახის შეშუპება, პურპურა. შვიდი (7) უკვე დასრულებული კლინიკური კვლევის მონაცემების თანახმად პაციენტების (N=949) 2%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში მოხსენებული იყო კანის ნახეთქების განვითარების შესახებ, რომლებიც სულ ცოტა სავარაუდოდ ასოცირდებოდნენ პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებულ მკურნალობასთან.

ძვალ-სახსროვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად – კიდურების ტკივილი, ზურგის ტკივილი; არა-ხშირად – სახსრების შეშუპება, ძვლების ტკივილი, სახის არეში განვითარებული ტკივილი, შებოჭილობა, კუნთოვანი სისუსტე.

თირკმელებისა და საშარდე გზების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: არა-ხშირად – ჰიდრონეფროზი, შარდის შეუკავებლობა, ჰემატურია, ნიქტურია, სისხლის პლაზმისმიერი კრეატინინის შემცველობის მატება.

სასქესო ორგანოებისა და სარძევე ჯირკვლის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: არა-ხშირად – ვაგინალური სისხლდენები.

ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილზე განვითარებული დარღვევები: ძალიან ხშირად – ადვილად დაღლა, ძილიანობა; ხშირად – პერიფერიული შეშუპებები, ცუდად ყოფნა, ტკივილი გულმკერდის არეში, ცხელება, სისუსტე, ასთენია; არა-ხშირად – შეშუპებები, შემცივნება, გრიპის-მაგვარი სინდრომი, კანკალი, სხეულის ტემპერატურის მომატება.

ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევების შედეგებზე ზემოქმედება: ხშირად – ჰიპერბილირუბინემია.

შემდეგი არა-სასურველი რეაქციები წარმოადგენენ ფტოროპირიდინების გამოყენებით წარმოებულ თერაპიასთან დაკავშირებული ტოქსიურობის გამოვლინებებს; შვიდი (7) უკვე დასრულებული კლინიკური კვლევის მონაცემების თანახმად პაციენტების (N=949) 5%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში მოხსენებული იყო ამგვარი რეაქციების განვითარების შესახებ, რომლებიც სულ ცოტა სავარაუდოდ ასოცირდებოდნენ პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებულ მკურნალობასთან:

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: პირის სიმშრალე, შებერილობა. ლორწოვანი გარსის ანთებით/წყლულოვან დაზიანებაასთან ასოცირებული არა-სასურველი რეაქციები: ეზოფაგიტი, გასტრიტი, დუოდენიტი, კოლიტი, სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან;

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ქვედა კიდურების შეშუპებები, ტკივილი გულმკერდის არეში (მათ შორის სტენოკარდია), კარდიომიოპათია, მიოკარდიუმის იშემია, მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის უკმარისობა, უეცარი კარდიული სიკვდილი, ტაქიკარდია, წინაგულოვანი არითმიები, მათ შორის წინაგულთა ციმციმი და თრთოლვა, პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია.

ნერვული სისტემის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: პირის გემოს გაუკუღმართება, უძილობა, გაბრუება, ენცეფალოპათია, ნათხემის ფუნქციის დაღვევის სიმპტომები (როგორცაა ატაქსია, დიზართრია, წონასწორობისა და კოორდინაციის მოშლა);

ფსიქიკის დარღვევები: დეპრესია;

ინფექციური და პარაზიტული დაავადებები: ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვასთან, იმუნიტეტის შესუსტებასთან და/ან მუკოზიტთან დაკავშირებული ინფექციური გართულებები, როგორცაა ადგილობრივი და ფატალური სისტემური ინფექციები (ბაქტერიული, ვირუსული ან სოკოვანი ინფექციები), სეფსისი;

სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ანემია, ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვა, პანციტოპენია;

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ქავილი, ადგილობრივი ექსფოლიაციები, კანის ჰიპერპიგმენტაცია, ფრჩხილების დაზიანება, ფოტოსენსიბილიზაციის რეაქციები, სხივური დერმატიტი.

მხედველობის ორგანოს მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: თვალების გაღიზიანება;

სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის ღრუს ორგანოებისა და შუასაყრის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხველა, ქოშინი;

ძვალ-სახსროვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ზურგის ტკივილი, მიალგია, ართრალგია

ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილზე განვითარებული დარღვევები: კიდურების ტკივილი, ტკივილი გულმკერდის არეში (არაკარდიული ეტიოლოგიის).

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენება კომბინირებული თერაპიის წარმოებისათვის

უსაფრთხოების პროფილი უცვლელი იყო სხვადასხვა ჩვენებების გამო და სხვადასხვა კომბინაციებით გამოყენების პირობებში, თუმცა მონოთერაპიის განხორციელების ფონზე განვითარებული, ზემოთ ჩამოთვლილი არა-სასურველი რეაქციების გამოვლინება მოსალოდნელია და შესაძლოა, რომ უფრო ხშირი იყოს პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებისას კომბინირებული თერაპიის შემადგენელი ნაწილის სახით.

ქვემოთ წარმოდგენილია იმ არა-სასურველი რეაქციების ჩამონათვალი, რომელთა განვითარებასაც დამატებით ადგილი ჰქონდა მონოთერაპიის წარმოების დროს აღწერილ რეაქციების გარდა:

ინფექციური და პარაზიტული დაავადებები: ხშირად – პირის ღრუს ლორწოვანი გარსისი კანდიდოზი, შემომსარტყლავი ჰერპესი, საშარდე გზების ინფექციები, ზემო სასუნთქი გზების ინფექციები, რინიტი, გრიპი, ინფექცია, პირის ღრუს ჰერპესი;

სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – ნეიტროპენია, ანემია, თრომბოციტოპენია, ლეიკოპენია, ფებრილური ნეიტროპენია; ხშირად – მიელოსუპრესია;

იმუნური სისტემის დარღვევები: ხშირად – მგრძნობელობის მომატება;

ნივთიერებათა ცვლის და კვების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – სხეულის წონის დაქვეითება, მადის დაქვეითება; ხშირად – ჰიპოკალიემია, ჰიპონატრიემია, ჰიპომაგნიემია, ჰიპოკალციემია, ჰიპერგლიკემია;

ფსიქიკის დარღვევები: ხშირად – ძილის დარღვევა, შფოთვა;

ნერვული სისტემის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად – პარესთეზია, დისგეგზია, თავის ტკივილი, პერიფერიული ნეიროპათია, პერიფერიული სენსორული

ნეიროპათია, დიზესთეზია; ხშირად - ნეიროტოქსიურობა, ტრემორი, ნევრალგია, ჰიპესთეზია;

მხედველობის ორგანოს მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - ცრემლდენა; ხშირად - მხედველობის დარღვევა, სიმშრალე, თვალების ტკივილი, ბუნდოვანი მხედველობა;

სმენის ორგანოსა და ლაბირინთის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად - ყურებში ხმაურის შეგრძნება, სმენის დაქვეითება;

გულის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად - წინაგულების ფიბრილაცია;

სისხლძარღვების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - თრომბოზი/ემბოლია, არტერიული წნევის მომატება, ქვემო კიდურების შეშუპება; ხშირად - ჰიპერემია, არტერიული წნევის დაქვეითება, ჰიპერტონული კრიზი, „ალეზი“, ფლემბიტი;

სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის ღრუს ორგანოებისა და შუასაყრის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - ხახის დიზესთეზია, ყელის ტკივილი; ხშირად - ცხვირიდან სისხლდენა, დისფონია, რინორეა, სლოკინი, ხორხ-ხახის ტკივილი;

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - შეკრულობა, დისპეფსია; ხშირად - სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზემო ნაწილებიდან, პირის ღრუს დაწყლულება, გასტრიტი, მუცლის შებერვა, გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქს-დაავადება, პირის ღრუს ტკივილი, დისფაგია, სწორი ნაწლავიდან სისხლდენა, ტკივილი მუცლის ქვემო ნახევარში, პირის ღრუს დიზესთეზია, პარესთეზია და ჰიპესთეზია, დისკომფორტის შეგრძნება მუცლის არეში;

ღვიძლისა და სანაღვლე გზების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად - ღვიძლის ფუნქციის მოშლა;

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - ალოპეცია, ფრჩხილების დაზიანება; ხშირად - ჰიპერჰიდროზი, ერითემატოზული გამონაყარი, ურტიკარია, ოფლიანობა ღამის საათებში;

ძვალ-სახსროვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ძალიან ხშირად - მიალგია, ართრალგია, კიდურების ტკივილი; ხშირად - ყბის ტკივილი, კუნთოვანი სპაზმები, ტრიზმი, კუნთოვანი სისუსტე;

თირკმელებისა და საშარდე გზების მხრივ გამოვლენილი დარღვევები: ხშირად - ჰემატურია, პროტეინურია, კრეატინინის კლირენსის დაქვეითება, დიზურიული მოვლენები;

ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილზე განვითარებული დარღვევები: ძალიან ხშირად – სისუსტე, მოდუნება, მაღალი და დაბალი ტემპერატურის მიმართ მგრძობელობის მომატება; ხშირად – ცხელება, ტკივილი, ლორწოვანი გარსის ანთება, შემცივნება, ტკივილი გულმკერდის არეში, გრიპის-მაგვარი სინდრომი, კონტუზია.

კლინიკური კვლევების მიმდინარეობის დროს და პოსტ-მარკეტინგული პერიოდის განმავლობაში აღწერილი იქნა ღვიძლის უკმარისობისა და ქოლესტაზური ჰეპატიტის განვითარების შემთხვევები. მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის არსებობა პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებასთან დადგენილი არ ყოფილა.

პრეპარატ ქსელოდას® სხვა ქიმიოთერაპიულ საშუალებებთან ერთად კომბინირებული გამოყენების დროს ხშირად (თუმცა პაციენტების 5%-ზე ნაკლებ შემთხვევაში) იქნა მოხსენებული ზემგრძობელობის რეაქციებისა (2%) და იშემიის / მიოკარდიუმის ინფარქტის (3%) განვითარების შემთხვევების შესახებ.

ქვემოთ წარმოდგენილია ინფორმაცია ცალკეული არა-სასურველი რეაქციების შესახებ.

დიარეა

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს დიარეის განვითარება აღინიშნებოდა ავადმყოფთა 50% შემთხვევაში. კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის შემსწავლელი 14 კლინიკური კვლევის (მოიცავდნენ 4700-ზე მეტ პაციენტს) მეტა-ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნენ კოვარიატები, რომლებიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებდნენ დიარეის განვითარების რისკის მატებასთან: კაპეციტაბინის საწყისი დოზის ზრდა (გრამებში), წარმოებული მკურნალობის საკვლევი პერიოდის გახანგრძლივება (კვირებში), ასაკის მატება (ყოველ 10 წელიწადზე) და მდებდრობითი სქესი. კოვარიატები, რომლებიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებდნენ დიარეის განვითარების რისკის შემცირებასთან, მოიცავდნენ: კაპეციტაბინის კუმულაციური დოზის ზრდას (0.1*კგ) და წარმოებული მკურნალობის პირველი 6 კვირის განმავლობაში დოზირების შედარებითი ინტენსივობის ზრდას (იხ. ქვეთავი „განსაკუთრებული მითითებები“).

კარდიოტოქსიურობა

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებულ მონოთერაპიაზე მყოფი 949 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული 7 კლინიკური კვლევის შედეგად გამოვლენილი უსაფრთხოების პროფილის ანალიზის საფუძველზე დადგენილი იქნა შემდეგი არა-სასურველი რეაქციების არსებობა (მათი განვითარების სიხშირე ნაკლები იყო 0.1%-ზე): კარდიომიოპათია, გულის უკმარისობა, გულის უეცარი გაჩერება და პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია (იხ. ქვეთავი „განსაკუთრებული მითითებები“).

ენცეფალოპათია

ენცეფალოპათია ასევე ასოცირდებოდა მონოთერაპიის სახით კაპეციტაბინის გამოყენებასთან (მისი განვითარების სიხშირე ნაკლები იყო 0.1%-ზე).

განსაკუთრებულ კლინიკურ ჯგუფებში გამოვლენილი არა-სასურველი რეაქციები

ხანდაზმული ასაკის პაციენტები

კაპეციტაბინის გამოყენებით განხორციელებულ მონოთერაპიაზე, ისევე როგორც მისი დოცეტაქსელთან ერთად კომბინირებულ მკურნალობაზე მყოფი 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტების უსაფრთხოების პროფილის ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა მკურნალობასთან ასოცირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე და სერიოზული არასასურველი მოვლენების განვითარების სიხშირის მომატება 60 წელზე ნაკლები ასაკის მქონე ავადმყოფებთან შედარებით. ანალოგიურად, კაპეციტაბინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით წარმოებულ მკურნალობაზე მყოფი 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტები უფრო ადრე ეთიშებოდნენ კვლევას არასასურველი მოვლენების განვითარების გამო, ვიდრე 60 წელზე ნაკლები ასაკის ავადმყოფები. კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის შემსწავლელი 14 კლინიკური კვლევის (მოიცავდნენ 4700-ზე მეტ პაციენტს) მეტა-ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა, რომ ავადმყოფის ასაკის მატებასთან ერთად (ყოველ 10 წელიწადზე) ადგილი ჰქონდა ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომისა და დიარეის განვითარების რისკის ზრდას, მაშინ როდესაც ნეიტროპენიის განვითარების რისკი, პირიქით, მცირდებოდა (იხ. ქვეთავი „გამოყენების წესი და დოზირება“).

სქესი

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის შემსწავლელი 14 კლინიკური კვლევის (მოიცავდნენ 4700-ზე მეტ პაციენტს) მეტა-ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა, რომ მდედრობითი სქესის ავადმყოფების შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომისა და დიარეის განვითარების რისკის ზრდას, მაშინ როდესაც ნეიტროპენიის განვითარების რისკი, პირიქით, მცირდებოდა.

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები (იხ. ასევე ქვეთავები „გამოყენების წესი და დოზირება“, „განსაკუთრებული მითითებები“)

კაპეციტაბინის გამოყენებით განხორციელებულ მონოთერაპიაზე მყოფი თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფების (კოლო-რექტალური კიბო) უსაფრთხოების პროფილის ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა მკურნალობასთან ასოცირებული, ტოქსიურობის მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე არასასურველი მოვლენების განვითარების სიხშირის მატება თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ავადმყოფებთან შედარებით (თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტთა 36% (n=268) მსუბუქი ხარისხის თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფების 41%-თან (n=257) და საშუალო სიმძიმის თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფების 54%-თან (n=59) შედარებით) (იხ. ქვეთავი „ფარმაკოლოგიური თვისებები“). საშუალო სიმძიმის

თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებში ყველაზე ხშირად აღინიშნებოდა კაპეციტაბინის დოზის შემცირების საჭიროება (44%) თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ავადმყოფებთან (33%) და მსუბუქი ხარისხის თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებთან (32%) შედარებით. ასევე აღინიშნებოდა იმ ავადმყოფების რაოდენობის ზრდა, რომლებიც კვლევას ეთიშებოდნენ მისი მიმდინარეობის ადრეულ ეტაპებზე (პაციენტთა 21%, რომლებიც გამოთიშულნი იქნენ კვლევიდან პირველი ორი ციკლის განმავლობაში) თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე ავადმყოფებთან (5%) და მსუბუქი ხარისხის თირკმლის უკმარისობის მქონე ავადმყოფებთან (8%) შედარებით.

ლაბორატორიული მაჩვენებლების მხრივ გამოვლენილი ცვლილებები

ნეიტროფილების რაოდენობის შემცირება, გრანულოციტების რაოდენობის შემცირება, ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება, თრომბოციტების რაოდენობის შემცირება, ჰემოგლობინის რაოდენობის შემცირება, ჰიპერბილირუბინემია, ასევე ალანინ-ამინოტრანსფერაზის (ალტ), ასპარტატ-ამინოტრანსფერაზის (ასტ) და ტუტე ფოსფატაზის აქტივობის მომატება, ჰიპერკრეატინემია, ჰიპერგლიკემია, ჰიპო- / ჰიპერკალციემია, ჰიპონატრიემია, ჰიპოკალიემია.

პოსტ-მარკეტინგული დაკვირვება

პრეპარატ ქსელოდას® მარკეტირების-შემდგომი გამოყენებისას გამოვლენილი იქნა შემდეგი არა-სასურველი რეაქციების განვითარების ფაქტი:

იშვიათად – თირკმლის მწვავე უკმარისობა (როგორც დეჰიდრატაციის შედეგი), მათ შორის ლეტალური გამოსავლით, წერტილოვანი კერატიტი, პარკუჭების ფიბრილაცია, QT ინტერვალის გახანგრძლივება, „პირუეტის“ ტიპის პარკუჭოვანი ტაქისისტოლური არითმია, ბრადიკარდია, ვაზოსპაზმი;

ძალიან იშვიათად – წითელი მგლურას კანის ფორმა, კანის მხრივ განვითარებული ისეთი მძიმედ მიმდინარე რეაქციები, როგორცაა სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი, საცრემლე არხის სტენოზი (დაუზუსტებელი), რქოვანას დაზიანება (კერატიტის ჩათვლით);

ძალიან იშვიათად – კლინიკური კვლევების მიმდინარეობისას და მარკეტირების-შემდგომ პერიოდში აღწერილი იქნა ღვიძლის უკმარისობისა და ქოლესტაზური ჰეპატიტის განვითარების შემთხვევები.

დოზის გადაჭარბება

დოზის მწვავე გადაჭარბების გამოვლინებები მოიცავს გულისრევას, ღებინებას, დიარეას, ლორწოვანი გარსების ანთებას (მუკოზიტი), კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გაღიზიანებასა და სისხლდენას კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, აგრეთვე ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვას (მიელოსუპრესია).

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

ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო წამლო საშუალებებთან

კუმარინული რიგის ანტიკოაგულანტები

იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც ერთდროულად ღებულობდნენ კაპეციტაბინსა და კუმარინული რიგის ანტიკოაგულანტებს (მაგ. ვარფარინი და ფენპრეკუმონი), მოხსენებული იქნა კოაგულაციური პარამეტრების დარღვევებისა და/ან სისხლდენების განვითარების შესახებ, რომელთა გამოვლინებასაც ადგილი ჰქონდა კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დაწყებიდან რამოდენიმე დღის ან თვის შემდგომ, ზოგიერთ შემთხვევაში კი - მკურნალობის დასრულებიდან 1 თვის განმავლობაშიც.

წამლის წამალთან ურთიერთქმედების შემსწავლელი კვლევის მიმდინარეობისას, 20 მგ ოდენობით ვარფარინის ერთჯერადი შეყვანისას კაპეციტაბინი განაპირობებდა S-ვარფარინის AUC მაჩვენებლის მომატებას 57%-ით და საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობის (INR) მაჩვენებლის 91%-იან ზრდას.

იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც ერთდროულად ღებულობენ კაპეციტაბინსა და კუმარინული რიგის ანტიკოაგულანტებს, აუცილებელია სისხლის შედედების მაჩვენებლების (პროთრომბინული დრო და INR) გულდასმითი კონტროლის წარმოება, ხოლო გამოყენებული ანტიკოაგულანტების დოზების შერჩევა უნდა განხორციელდეს ამ მაჩვენებლების გათვალისწინების საფუძველზე.

ციტოქრომ P450 2C9-ის სუბსტრატები

კაპეციტაბინის წამლისმიერი ურთიერთქმედების სპეციალური კვლევები მისი სხვა იმ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც მეტაბოლიზმს განიცდიან ციტოქრომ P450 სისტემის 2C9 იზოფერმენტის ზემოქმედებით, არ ჩატარებულა. ამდენად, ასეთ პრეპარატებთან ერთად კაპეციტაბინის დანიშვნის შემთხვევაში საჭიროა სიფრთხილის ზომების გამოყენება.

ფენიტონი

კაპეციტაბინისა და ფენიტონის ერთდროული გამოყენებისას აღინიშნებოდა ამ უკანასკნელის პლაზმისმიერი კონცენტრაციის მომატება. კაპეციტაბინის წამლისმიერი ურთიერთქმედების სპეციალური კვლევები მისი ფენიტონთან ერთად გამოყენებისას არ ჩატარებულა, თუმცა, სავარაუდოდ მიჩნეულია, რომ მათი წამლისმიერი ურთიერთქმედების მექანიზმს საფუძველად უდევს ციტოქრომ P450 სისტემის 2C9 იზოფერმენტის კაპეციტაბინის ზემოქმედებით გამოწვეული დათრგუნვა (იხ. ზემოთ

„კუმარინული რიგის ანტიკოაგულანტები“). ამდენად, იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც ერთდროულად ღებულობენ ფენიტოინსა და კაპეციტაბინს, აუცილებელია ფენიტოინის პლაზმისმიერი კონცენტრაციის რეგულარული კონტროლის წარმოება.

ანტაციდები

კაპეციტაბინის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების შეფასებისას მისი ალუმინის ჰიდროქსიდისა და მაგნიუმის ჰიდროქსიდის შემცველ ანტაციდებთან ერთდროული გამოყენებისას სისხლის პლაზმაში აღნიშნა კაპეციტაბინისა და მისი ერთ-ერთი მეტაბოლიტის 5'-დფცტ-ის კონცენტრაციის მცირეოდენი მომატება. კაპეციტაბინის სამ (3) სხვა ძირითადი მეტაბოლიტზე (5'-დფურ-ი, ფუ და ფბალ-ი) აღნიშნული საკვლევი სამკურნალწამლო საშუალებები ზეგავლენას არ ახდენდნენ.

ალოპურინოლი

შემდგომებისდაგვარად, სასურველია თავიდან იქნეს აცილებული ალოპურინოლისა და კაპეციტაბინის ერთდროული გამოყენება, იმდენად რამდენადაც შესაძლოა ფტორურაცილის მოქმედების ეფექტურობის შემცირება მისი ალოპურინოლთან ურთიერთქმედების გამო.

ინტერფერონი ალფა

კაპეციტაბინის მაქსიმალური ატანილი დოზა მისი ინტერფერონ-2-ალფასთან (3 საერთაშორისო მლნ-ერთ/მ² დღე-ღამის განმავლობაში) კომბინირების პირობებში შეადგენდა 2000 მგ/მ² დღე-ღამის განმავლობაში, მაშინ როდესაც კაპეციტაბინის მაქსიმალური ატანილი დოზა მისი მონოთერაპიის სახით გამოყენებისას უტოლდებოდა 3000 მგ/მ² დღე-ღამის განმავლობაში.

სხივური თერაპია

კაპეციტაბინის მაქსიმალური ატანილი დოზა მისი სხივურ თერაპიასთან ერთად კომბინირებული გამოყენებისას სწორი ნაწლავის კიბოთი დაავადებული პაციენტების მკურნალობის პროცესში შეადგენდა 2000 მგ/მ² დღე-ღამის განმავლობაში (თერაპიის უწყვეტი რეჟიმის პირობებში, ანდა ორშაბათიდან პარასკევამდე წარმოებული მკურნალობის რეჟიმისა და სხივური თერაპიის 6-დღიანი კურსის კომბინირებისას), მაშინ როდესაც კაპეციტაბინის მაქსიმალური ატანილი დოზა მისი მონოთერაპიის სახით გამოყენებისას უტოლდებოდა 3000 მგ/მ² დღე-ღამის განმავლობაში (ხანგამოშვებითი რეჟიმი).

კალციუმის ფოლინატი (ლეიკოვორინი)

კალციუმის ფოლინატი ზეგავლენას არ ახდენს კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებზე. თუმცა, კალციუმის ფოლინატის

ზემოქმედების გამო კაპეციტაბინის ფარმაკოდინამიკაზე, შესაძლოა გამოვლინდეს კაპეციტაბინის ტოქსიური ეფექტების გაძლიერება.

სორივუდინი და მისი ანალოგები

ლიტერატურულ წყაროებში აღწერილია სორივუდინსა და ფტორურაცილს შორის არსებული კლინიკურად მნიშვნელოვანი წამლისმიერი ურთიერთქმედების არსებობა, რასაც საფუძვლად უდევს სორივუდინის მიერ დიჰიდროპირიმიდინული დეჰიდროგენაზას (დჰდ) ინჰიბირება. აღნიშნულმა ურთიერთქმედებამ შესაძლოა განაპირობოს ფტორპირიმიდინების ტოქსიურობის ფატალური ხასიათის მქონე გაძლიერება. ამდენად, არ შეიძლება სორივუდინისა და მისი ბრივუდინის მსგავსი სტრუქტურული ანალოგების გამოყენება კაპეციტაბინთან ერთად. კაპეციტაბინით განხორციელებული თერაპიის დაწყებამდე საჭიროა დაცული იქნეს სულ მცირე 4 კვირის ხანგრძლივობის მქონე ინტერვალი სორივუდინისა და მისი ბრივუდინის მსგავსი სტრუქტურული ანალოგების გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დასრულების შემდგომ.

ოქსალიპლატინი

კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავების არსებობა კაპეციტაბინისა ან ოქსალიპლატინის მეტაბოლიტების (თავისუფალი პლატინა ან საერთო პლატინა) ექსპოზიციის მაჩვენებლებში კაპეციტაბინისა და ოქსალიპლატინის კომბინირებული გამოყენების პირობებში, მიუხედავად ბევაციზუმაბის თანაარსებობისა, არ გამოვლენილა.

ბევაციზუმაბი

ბევაციზუმაბი არ ახდენს კლინიკურად მნიშვნელოვან ზეგავლენას კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკაზე.

განსაკუთრებული მითითებები

იმ გვერდით რეაქციებს, რომლებიც განაპირობებენ პრეპარატის დოზირების შემცირება-შეზღუდვას, მიეკუთვნებიან დიარეა, მუცლის ტკივილი, გულისრევის შეგრძნება, სტომატიტი და ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი.

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებზე აუცილებელია გულდასმითი სამედიცინო მეთვალყურეობის დაწესება შესაძლო ტოქსიურობის გამოვლენის მიზნით.

არა-სასურველი მოვლენების უმეტესობა შექცევადია და ისინი არ საჭიროებენ პრეპარატის საბოლოოდ მოხსნას, თუმცადა შესაძლოა, რომ აღმოცენდეს პრეპარატის დოზირების კორექციისა, ან მკურნალობის დროებითი შეჩერების აუცილებლობა.

დიარეა: პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებულმა მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს დიარეის (ხანდახან მძიმე ფორმისა ც კი) განვითარება. მძიმე დიარეის მქონე პაციენტებზე უნდა დაწესდეს მკაცრი მეთვალყურეობა, ხოლო დეჰიდრატაციის განვითარების შემთხვევაში აუცილებელია რეჰიდრატაციის წარმოება და ელექტროლიტების კარგვის ანაზღაურება (შევსება). სამედიცინო ჩვენებების გათვალისწინებით სტანდარტული ანტი-დიარეული პრეპარატებით (მაგ. ლოპერამიდი) წარმოებული მკურნალობა წამოწყებული უნდა იქნეს რაც შეიძლება სწრაფად. კანადის ეროვნული ონკოლოგიური ინსტიტუტის მიერ შემუშავებული კრიტერიუმების თანახმად (NCIC CTC, ვერსია 2) მე-2 ხარისხის დიარეა განისაზღვრება როგორც დეფეკაციის გახშირება დღე-ღამეში 4-6 -ჯერამდე, ან როგორც დეფეკაციის არსებობა ღამის საათებში; მე-3 ხარისხის დიარეა – როგორც დეფეკაციის გახშირება დღე-ღამეში 7-9 -ჯერამდე, ან როგორც შეუკავებლობა და მალაბსორბციის სინდრომი; მე-4 ხარისხის დიარეა – როგორც დეფეკაციის გახშირება დღე-ღამეში 10-ჯერამდე და მეტად, განავალში ხილული სისხლის არსებობა, ან როგორც შემანარჩუნებელი პარენტერალური თერაპიის წარმოების აუცილებლობა. საჭიროების შემთხვევაში უნდა მოხდეს პრეპარატ ქსელოდას® დოზის შემცირება.

დეჰიდრატაცია: დეჰიდრატაციის შეწყვეტისაკენ ან თავიდან აცილებისაკენ მიმართული ღონისძიებები წამოწყებული უნდა იქნეს მისი განვითარების დასაწყისშივე. დეჰიდრატაცია შესაძლოა, რომ სწრაფად განუვითარდეს ანორექსიის, ასთენიის, გულისრევის, ღებინებისა და დიარეის მქონე ავადმყოფებს.

დეჰიდრატაცია შესაძლოა, რომ გახდეს თირკმლის მწვავე უკმარისობის განვითარების მიზეზი, ერთეულ შემთხვევებში ლეტალური გამოსავლითაც კი, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობის დასაწყისისას აღენიშნებათ თირკმლის ფუნქციის მოშლა, ან იმ შემთხვევებში, თუკი პაციენტი კაპეციტაბინს ღებულობს ნეფროტოქსიური მოქმედების მქონე პრეპარატებთან ერთად.

მე-2 ან მეტი ხარისხის დეჰიდრატაციის განვითარების შემთხვევაში სასწრაფოდ უნდა შეწყდეს პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობა და განხორციელდეს რეჰიდრატაცია. არ შეიძლება მკურნალობის განახლება რეჰიდრატაციის დასრულებამდე და დეჰიდრატაციის გამომწვევი ფაქტორების ელიმინაციამდე ან კორექციის მიღწევამდე. პრეპარატის დოზირება მოდიფიცირებული უნდა იქნეს დეჰიდრატაციის გამომწვევი არასასურველი მოვლენების კორექციისათვის მოწოდებული რეკომენდაციების საფუძველზე.

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობისათვის დამახასიათებელი კარდიოტოქსიურობის სპექტრი მსგავსია სხვა ფტორპირიმიდინების მიერ გამოწვეული მოვლენებისა და მოიცავს მიოკარდიუმის ინფარქტს, სტენოკარდიას, არითმიებს, გულის გაჩერებას, გულის უკმარისობასა და ე.კ.გ ცვლილებებს. აღნიშნული არასასურველი მოვლენების განვითარება უფრო მეტად დამახასიათებელია ანამნეზურად

გიდ-ით შეპყრობილი პაციენტებისათვის. ასევე, აუცილებელია სიფრთხილის გამოჩენა ანამნეზში სტენოკარდიისა და არითმიების მქონე ავადმყოფების შემთხვევაში.

კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის მიმდინარეობის დროს გამოვლენილი იქნა ჰიპო- და ჰიპერკალციემიის განვითარების შემთხვევები. ამდენად, აუცილებელია სიფრთხილის გამოჩენა ანამნეზში ჰიპო- და ჰიპერკალციემიის მქონე ავადმყოფების შემთხვევაში.

აუცილებელია სიფრთხილის გამოჩენა ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის დაავადებებით შეპყრობილი პაციენტების შემთხვევაში (მაგ., თავის ტვინის მეტასტაზებისა და ნეიროპათიების არსებობისას), და ასევე შაქრიანი დიაბეტისა და წყალ-მარილოვანი ცვლის მოშლის მქონე ავადმყოფების შემთხვევაში, იმდენად რამდენადაც კაპეციტაბინის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს შესაძლოა ამ დაავადებების გამწვავების განვითარება.

ცალკეულ შემთხვევებში მოულოდნელად განვითარებული ტოქსიურობის მძიმე გამოვლინებები (მაგ., სტომატიტი, დიარეა, ნეიტროპენია და ნეიროტოქსიურობა), რაც დაკავშირებულია ფტორურაცილის ქმედებასთან, გამოწვეულია დიჰიდროპირიმიდინ-დეჰიდროგენაზას (დჰდ) არასაკმარისი აქტიურობით. ამგვარად, არ შეიძლება გამორიცხული იქნეს ურთიერთკავშირის არსებობა დჰდ-ს დაქვეითებულ აქტივობასა და ფტორურაცილის უფრო მეტად გამოხატულ, პოტენციურად ლეტალურ ტოქსიურობას შორის.

პაციენტებზე დაწესებული უნდა იქნეს მკაცრი მეთვალყურეობა ოფთალმოლოგიური ხასიათის მქონე ისეთი გართულებების გამოვლენის მიზნით, როგორცაა კერატიტისა და რქოვანას პათოლოგიების განვითარება, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც ანამნეზში აღინიშნება დარღვევების არსებობა მხედველობის ორგანოს მხრივ. მხედველობის ორგანოს მხრივ გამოხატული გართულებების განვითარების შემთხვევაში აუცილებელია შესატყვისი მკურნალობის წარმოება.

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს კანის მხრივ განვითარებული ისეთი სერიოზული რეაქციები, როგორცაა სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი. პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენების ფონზე განვითარებული კანის მძიმედ მიმდინარე რეაქციების შემთხვევაში პრეპარატის გამოყენება უნდა შეწყდეს და აღარ მოხდეს მისი მიღების განახლება.

პრეპარატ ქსელოდას® კანისმიერი ტოქსიურობის გამოვლინებას წარმოადგენს ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომის განვითარება (სინონიმებია - ქიმიოთერაპიით გამოწვეული ხელისგულ-ფეხისგულის ერითროდიზესთეზია ანდა აკრალური ერითემა). პრეპარატ ქსელოდას® მონოთერაპიის სახით გამოყენების დროს პაციენტებში ამ ტოქსიურობის განვითარებისათვის საჭირო დროის საშუალო მონაკვეთი შეადგენს 79 დღეს (მერყეობის დიაპაზონი - 11-360 დღე), ხოლო მისი გამოხატულების სიმძიმე

მერყეობს 1-დან მე-3 ხარისხამდე ფარგლებში. 1-ლი ხარისხის ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი არ არღვევს ავადმყოფის ყოველდღიურ აქტივობას და გამოვლინდება დიზესთეზიით/პარესთეზიით, ჩხვლეტის შეგრძნებით, ხელისგულებისა და/ან ფეხისგულების შეწითლებით, დისკომფორტით. მე-2 ხარისხის ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი ხასიათდება მაჯებისა და/ან კოჭების მტკივნეული შეწითლებითა და შესივებით, როდესაც ამ სიმპტომებით გამოწვეული დისკომფორტი განაპირობებს პაციენტის ყოველდღიური აქტიურობის შეზღუდვას. მე-3 ხარისხის ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომი განისაზღვრება როგორც „სველი“ დესქვამაცია, დაწყლულება, ბუშტუკების წარმოქმნა და მაჯებისა და/ან კოჭების მძაფრი მტკივნეულობა, ასევე ძლიერი დისკომფორტი, რაც პაციენტისათვის შეუძლებელს ხდის ნებისმიერი ყოველდღიური აქტივობის შესრულებას. მე-2 და მე-3 ხარისხის ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომის განვითარების შემთხვევაში პრეპარატ ქსელოდას[®] გამოყენებით წარმოებული მკურნალობა უნდა შეწყდეს სიმპტომების გაქრობამდე ან შესუსტებამდე 1-ლი ხარისხის დონეზე. მე-3 ხარისხის სინდრომის განვითარების შემთხვევაში პრეპარატ ქსელოდას[®] მომდევნო დოზები შემცირებულ უნდა იქნეს.

ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომის სიპტომური ან მეორადი პროფილაქტიკური მკურნალობის მიზნით არ არის რეკომენდირებული ვიტამინ B₆-ის (პირიდოქსინის) დანიშვნა პრეპარატ ქსელოდასა[®] და ცისპლატინის ერთდროული, კომბინირებული გამოყენების ფონზე, იმდენად რამდენადაც პირიდოქსინმა შესაძლოა განაპირობოს ცისპლატინის ეფექტურობის შემცირება. არსებობს მონაცემები დექსპანტენოლის ეფექტურობის შესახებ მისი დანიშვნისას პრეპარატ ქსელოდას[®] გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს ხელისგულ-ფეხისგულის სინდრომის განვითარების პრევენციის მიზნით.

პრეპარატ ქსელოდას[®] გამოყენებით წარმოებულმა მკურნალობამ შესაძლოა განაპირობოს ჰიპერბილირუბინემიის განვითარება. თუკი პრეპარატ ქსელოდას[®] გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის ფონზე განვითარებული ჰიპერბილირუბინემია 3-ჯერადად აღემატება ნორმალური მაჩვენებლის ზედა ზღვარს (ULN), ანდა „ღვიძლისმიერი“ ამინოტრანსფერაზების (ალტ, ასტ) აქტივობა 2.5-ჯერ აღემატება ნორმალური მაჩვენებლის ზედა ზღვარს, მაშინ წარმოებული მკურნალობა შეწყვეტილი უნდა იქნეს.

მკურნალობის წარმოება შესაძლებელია განახლებული იქნეს ბილირუბინის კონცენტრაციისა და „ღვიძლისმიერი“ ამინოტრანსფერაზების აქტივობის აღნიშნულ ზღვრულ მაჩვენებლებზე ქვემოთ შემცირების შემდგომ.

იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებიც ერთდროულად ღებულობენ პრეპარატ ქსელოდასა[®] და კუმარინული რიგის ანტიკოაგულანტებს, აუცილებელია სისხლის შედედების მაჩვენებლების (პროთრომბინული დრო და INR) გულდასმითი

კონტროლის წარმოება, ხოლო გამოყენებული ანტიკოაგულანტების დოზების შერჩევა უნდა განხორციელდეს ამ მაჩვენებლების გათვალისწინების საფუძველზე.

პრეპარატის გამოყენება ხანდაზმულ და მოხუცებულ პაციენტებში

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ განვითარებული ტოქსიური მოვლენების სიხშირე კოლო-რექტალური კიბოთი დაავადებული 60-79 წლის ასაკის პაციენტებში პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მონოთერაპიის დროს არ განსხვავდებოდა პაციენტთა საერთო პოპულაციაში აღწერილი სიხშირის შესატყვისი მაჩვენებლებისაგან. 80 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში მე-3 და მე-4 ხარისხის მქონე, შექცევადი არასასურველი გამოვლინებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ (დიარეა, გულისრევა, ღებინება) ვითარდებოდნენ უფრო ხშირად. კაპეციტაბინისა და სხვა სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებების კომბინირებული გამოყენებით წარმოებულ მკურნალობაზე მყოფ 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში აღინიშნებოდა მე-3 და მე-4 ხარისხის არასასურველი რეაქციებისა და ისეთი არასასურველი მოვლენების განვითარების სიხშირის მატება, რომლებიც იწვევდნენ მკურნალობის შეწყვეტას 65 წელზე ნაკლები ასაკის ავადმყოფებთან შედარებით. დოცეტაქსელთან ერთად კომბინირებულ მკურნალობაზე მყოფი 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტების უსაფრთხოების პროფილის ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა მკურნალობასთან ასოცირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის სიმძიმის მქონე და სერიოზული არასასურველი მოვლენების განვითარების სიხშირის მომატება, ისევე როგორც არასასურველი მოვლენების განვითარების გამო მკურნალობის შეწყვეტის აუცილებლობის სიხშირის ზრდა ვიდრე 60 წელზე ნაკლები ასაკის ავადმყოფებთან შედარებით.

თირკმლის უკმარისობა

პრეპარატი ქსელოდას® სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს საშუალო ხარისხის სიმძიმით გამოხატული თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ისევე როგორც ფტორურაცილის გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის შემთხვევაში, მკურნალობასთან დაკავშირებული მე-3 და მე-4 ხარისხის არასასურველი რეაქციების განვითარების სიხშირე უფრო მაღალი იყო თირკმლის საშუალო ხარისხის სიმძიმით გამოხატული უკმარისობის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი = 30-50 მლ/წთ).

ღვიძლის უკმარისობა

ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტები პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობისას უნდა იმყოფებოდნენ მკაცრი სამედიცინო მეთვალყურეობის ქვეშ. ღვიძლის ფუნქციის მოშლის (რომელიც არ არის გამოწვეული ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანებით ანდა ღვიძლის მძიმე უკმარისობით) ფონზე პრეპარატ ქსელოდას® განაწილება არ არის შესწავლილი.

პრეპარატ ქსელოდას® გამოყენებით წარმოებული მკურნალობის დროს და მისი დასრულებიდან სულ მცირე 3 თვის განმავლობაში გამოყენებული უნდა იქნეს კონტრაცეპციის საიმედო მეთოდები. თუკი ორსულობა განვითარდება მკურნალობის მიმდინარეობის პროცესში, მაშინ მდედრობითი სქესის პაციენტი გაფრთხილებული უნდა იქნეს ნაყოფისათვის პოტენციური საფრთხეების არსებობის შესახებ.

გამოყენებულ პრეპარატთან და ვადაგასულ პრეპარატთან მოპყრობის წესები

ნარჩენებთან ერთად პრეპარატის გარემოში მოხვედრის რისკი დაყვანილი უნდა იქნეს მინიმუმამდე. არ არის მიზანშეწონილი პრეპარატის უტილიზაციის განხორციელება საკანალიზაციო წყლებთან ან საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. შეძლებისდაგვარად, გამოყენებული უნდა იქნეს სამკურნალო საშუალებებისათვის მოწოდებული უტილიზაციის სპეციალური სისტემები.

ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებებისა და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე

პრეპარატი ქსელოდას® ხასიათდება სატრანსპორტო საშუალებებისა და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე მინიმალურად ან ზომიერად გამოხატული ზემოქმედებით. იმ პაციენტებმა, რომელთაც განუვითარდებათ ისეთი არა-სასურველი მოვლენები, როგორც არის თავბრუსხვევა, სისუსტე ან გულისრევა, თავი უნდა შეიკავონ სატრანსპორტო საშუალებებისა და მანქანა-დანადგარების მართვისაგან.

გამოშვების ფორმა და შეფუთვა

აპკოვანი გარსით დაფარული ტაბლეტები, 150 მგ და 500 მგ

პვე/პვდე-გან და ალუმინის ფოლგისაგან დამზადებულ ბლისტერში დაფასობული 10 ტაბლეტი.

6 (150 მგ დოზის ტაბლეტები) ან 12 (500 მგ დოზის ტაბლეტები) ბლისტერი გამოყენების ინსტრუქციასთან ერთად მოთავსებულია (შეფუთულია) მუყაოს კოლოფში.

შენახვის პირობები

შენახული უნდა იქნეს არა უმეტეს 30°C ტემპერატურაზე.

შენახული უნდა იქნეს ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილას.

ვარგისიანობის ვადა

3 წელიწადი. არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ. ვარგისიანობის ვადა მითითებულია შეფუთვაზე

აფთიაქებიდან გაცემის პირობები

ექიმის რეცეპტით.

ვერსია 08 2014

სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

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

მწარმოებელი

Hoffmann-La Roche Inc., 340 Kingsland Street, Nutley, N.J. 07110, USA

Productos Roche S.A. de C.V., Via Isidro Fabela Nte. 1536-B, CP50030 Col. Parque Industrial, Toluca, Edo de Mexico, Mexico

მომხმარებელთა პრეტენზიები მიმართულ უნდა იქნეს F. Hoffmann-La Roche Ltd-ის წარმომადგენლობის მისამართზე:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

ტელ. (495) 229 29 99, ფაქსი (495) 229 79 99

ЗАО «ОПТАТ» შეფუთვაზე მომხმარებელთა პრეტენზიები მიმართულ უნდა იქნეს შემდეგ მისამართზე:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново

ტელ./ფაქსი (4942) 650-806

ნ. ნაზაროვა

F. Hoffmann-La Roche Ltd-ის (შვეიცარია) წარმომადგენლობის სამკურნალწამლო საშუალებათა რეგისტრაციის, უსაფრთხოებისა და უზრუნველყოფის განყოფილების ხელმძღვანელი