

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2015 жылғы 05 наурыз
№177 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік заттың медицинада
қолданылуы жөніндегі нұсқаулық**

Кселода

Саудалық атауы

Кселода

Халықаралық патенттелмеген атауы

Капецитабин

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған 500 мг таблеткалар

Құрамы

Бір 500 мг таблетканың құрамында

белсенді зат: 500 мг капецитабин,

қосымша заттар: сусыз лактоза, натрий кроскармеллозасы, гипромеллоза (3 mPa.s), микрокристалды целлюлоза, магний стеараты

қабықтың құрамы: Opadry 03A14380 қызғылт (гипромеллоза, тальк, титанның қостотығы (E 171), темірдің сары тотығы (E 172), темірдің қызыл тотығы (E 172))

Сипаттамасы

Ұзынша пішінді, екі беті дөңес, бір жағында «XELODA» және екінші жағында «500» деп ойылып жазылған шабдалы түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары. Капецитабин.

АТХ коды L01BC06

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Ішке қабылдағаннан кейін капецитабин тез және толық сіңеді, сонан соң оның 5'-дезоксидифлурцитидин (5'-ДФЦТ) және 5'-ДФУР метаболиттеріне трансформациялануы болады. Ас ішу капецитабиннің сіңу жылдамдығын баяулатады, алайда 5'-ДФУР мен келесі 5-фторурацил (5-ФУ) метаболитінің АUC шамасына болымсыз ықпал етеді. Препарат 1250 мг/м² дозада ас ішуден кейін тағайындалғанда 14-ші күні капецитабин, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ және α-фтор-β-аланин (ФБАЛ) C_{макс}, тиісінше, 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 және 5,46 мкг/мл құраған. Ең жоғары концентрациясына жету уақыты (T_{макс}) 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 және 3,34 сағат, ал АUC, тиісінше, 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 және 36,3 мкг*сағат/мл мәніне теңесті.

Таралуы

In vitro зерттеулері капецитабиннің, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР және 5-ФУ (ең алдымен альбуминмен) ақуыздармен байланысының, тиісінше, 54%, 10%, 62% және 10% құрайтынын көрсетті.

Метаболизмі

Капецитабин карбоксилэстеразаның әсер етуімен, негізінен, бауырда және ісік тіндерінде болатын цитидиндезаминазаның әсерінен 5'-ДФУР-ға трансформацияланатын 5'-ДФЦТ метаболитіне дейін метаболизденеді.

Әріқарай белсенді 5-ФУ цитоуытты метаболитіне дейін трансформациялануы ісіктік ангиоген факторы - тимидинфосфорилаза (дТДФаза) әсер етуімен көбінесе ісік тіндерінде жүзеге асады; бұл орайда сау тіндерге 5-ФУ жүйелі әсері азая түседі.

Көктамыр ішіне (к/і) 5-ФУ 600 мг/м² дозада сорғалатып енгізуден кейінгіге қарағанда, 5-ФУ АUC 6-22 есе кем. Капецитабин метаболиттері 5-ФУ және 5-ФУ анаболиттеріне айналғаннан кейін ғана цитоуытты болады («Әсер ету механизмі» бөлімін қараңыз).

Әріқарай 5-ФУ дигидро-5-фторурацил (ФУН₂), 5-фторуридопропион қышқылы (ФУПК) және α-фтор-β-аланин (ФБАЛ) белсенді емес метаболиттерінің түзілуімен катаболизденеді; бұл үдеріс белсенділігі реакция шапшаңдығын шектейтін дигидропиримидиндегидрогеназа (ДПД) әсерімен жүзеге асады.

Шығарылуы

Капецитабин, 5'-ДФЦТ, 5'-ДФУР, 5-ФУ және ФБАЛ жартылай шығарылу кезеңі (T_{1/2}), тиісінше, 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 және 3,23 сағат құрайды. Капецитабин фармакокинетикасы тәулігіне 502-ден 3514 мг/м² дейінгі дозалар диапазонында айқындалды. Капецитабин, 5'-ДФЦТ және 5'-ДФУР фармакокинетикалық параметрлері 1-ші және 14-ші күні бірдей болды.

5-ФУ АUC 14-ші күнге қарай 30-35% ұлғаяды, одан әрі өспейді (22-ші күн). Емдік дозалар диапазонында, 5-ФУ қоспағанда, капецитабин мен оның метаболиттерінің фармакокинетикалық параметрлері дозаға тәуелді сипатта болады.

Ішу арқылы қабылданғаннан кейін капецитабин метаболиттері, негізінен, несеппен шығарылады (95.5%). Нәжіспен шығарылуы тым аз (2.6%). Несептегі негізгі метаболит - қабылдаған дозадан 57% үлес алатын ФБАЛ. Қабылданған дозаның 3% жуығы несеппен өзгермеген күйде шығарылады.

Біріктірілген ем

Капецитабиннің доцетаксел мен пакситаксел фармакокинетикасына және кері тәуелділігіне ықпалын бағалау бойынша 1-ші фаза зерттеулерінде капецитабиннің доцетаксел мен пакситаксел фармакокинетикалық параметрлеріне (C_{\max} және AUC) әсері немесе доцетаксел мен пакситакселдің 5'-ДФУР (капецитабиннің негізгі метаболиті) фармакокинетикасына ықпалы анықталмаған.

Емделушілердің ерекше санаттарындағы фармакокинетикасы

Колоректальді обыры бар 505 емделушіде (тәулігіне 2 рет 1250 мг/м²) капецитабин қолдану деректерінің негізінде қауымдық фармакокинетикалық талдау өткізілді. Жынысы, емдеу басталғанша бауырда метастаздардың болуы немесе болмауы, жалпы билирубин концентрациясы, емделушінің жалпы жағдайының индексі (Карнофски индексі), сарысулық альбумин, АЛТ және АСТ белсенділігі 5'-ДФУР, 5-ФУ және ФБАЛ фармакокинетикасына статистикалық елеулі ықпалын тигізбеген.

Бауырының метастазды зақымдануы бар емделушілер

Метастаздардан болатын бауыр функциясының жеңіл және орташа дәрежелі бұзылуы бар емделушілерде капецитабин фармакокинетикасы мен оның биологиялық белсенділігінің клиникалық мәнді өзгерістері болмайды (емделушілердің ерекше санаттары үшін дозалау жөніндегі бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар емделушілердегі фармакокинетикасы бойынша деректер жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер

Бүйрек жеткіліксіздігінің әртүрлі дәрежесіндегі (жеңілден ауырға дейін) фармакокинетикалық зерттеулер деректері бойынша, өзгермеген препарат пен 5-ФУ фармакокинетикасы креатинин клиренсіне байланысты емес. Креатинин клиренсі 5'-ДФУР (креатинин клиренсі 50% төмендегенде 35% AUC артуы) және ФБАЛ (креатинин клиренсі 50% төмендегенде 114% AUC артуы) AUC шамасына ықпал етеді. ФБАЛ – пролиферацияға қарсы белсенділігі жоқ метаболит; 5'-ДФУР – 5-ФУ тікелей ізашары (емделушілердің ерекше санаттары үшін дозалау жөніндегі бөлімді қараңыз).

Егде жастағы емделушілер

Жастары сан алуан (27-ден 86 жасқа дейін) емделушілер, соның ішінде ≥ 65 жастағы 234 (46%) емделуші қамтылған қауымдық фармакокинетикалық талдау жас шамасының 5'-ДФУР және 5-ФУ фармакокинетикасына әсер етпейтінін көрсетті. ФБАЛ AUC 65 жастағы және одан асқан емделушілерде жоғарылады (жастың 20% ұлғаюы ФБАЛ AUC 15% артуымен қатар жүрген), оның бүйрек функциясының өзгеруінен болуы ықтимал (емделушілердің ерекше санаттары үшін дозалау жөніндегі бөлімді және «Емделушілердің ерекше санаттарындағы фармакокинетикасы» бөлімін, «Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер» қосалқы бөлімін қараңыз).

Нәсілдік тегі

Еуропалық нәсілді 455 емделушіні (90.1%), негр нәсілді 22 емделушіні (4.4%) және басқа нәсілдер мен этностардан 28 емделушіні (5.5%) қамтыған қауымдық фармакокинетикалық талдау негр нәсілді емделушілердегі фармакокинетикасының еуропалық нәсілді емделушілердегі осындайынан ерекшеленбейтінін көрсетті.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Кселода – карбамат фторпиримидин туындысы, ісік тінде белсенділенетін және оған селективті цитоуытты әсер көрсететін ішу арқылы қабылданатын цитостатик.

In vitro капецитабиннің цитоуытты әсері жоқ, ал *in vivo* одан әрі метаболизмге ұшырайтын 5-ФУ-ға айналады. 5-ФУ түзілуі ісіктік ангиоген факторы – тимидинфосфорилаза (дТдФаза) әсер етуімен ісік тінде жүзеге асады, бұл организмнің сау тіндеріне 5-ФУ жүйелі әсер етуін кеміте береді. Капецитабиннің 5-ФУ-дегі бірізді ферменттік биотрансформациясы, қоршаған сау тіндерге қарағанда, ісік тіндерінде препараттың аса жоғары концентрацияларын түзеді. Кселода тоқ ішек обырымен науқастарға ішу арқылы тағайындалғаннан кейін ісік тіндеріндегі 5-ФУ концентрациясы іргелес сау тіндердегіден 3,2 есе жоғары болды. Ісік тіндеріндегі және плазмадағы 5-ФУ концентрацияларының арақатынасы, орта есеппен, 21,4 (3,9-59,9), оның сау тіндердегі және плазмадағы концентрациясының арақатынасы 8,9 (3,0-25,8). Бірінші колоректальді ісіктегі тимидинфосфорилазаның белсенділігі іргелес сау тіндердегіден 4 есе жоғары.

Сүт безі, асқазан, тоқ ішек, жатыр мойны және аналық бездердің обырына шалдыққан емделушілердегі ісік жасушаларында, сәйкесті сау тіндерге қарағанда, 5'-ДФУР-ды (5'-дезоксидеокси-5-фторуридин) 5-ФУ-ға айналдыруға қабілетті тимидинфосфорилаза көп болады.

Сау жасушаларда да, ісік жасушаларында да 5-ФУ-ды 5-фтор-2-дезоксидеоксиуридин монофосфатына (ФдУМФ) және 5-фторуридин трифосфатына (ФУТФ) метаболиздейді. Бұл метаболиттер екі түрлі механизмдер арқылы жасушаларды зақымдайды. Біріншіден, ФдУМФ және N⁵⁻¹⁰-метилентетрагидрофолат фолатты кофакторы тимидилатсинтетазамен байланысып, ковалентті байланысқан үштік кешенді түзеді. Бұл байланысу урацилден тимидилат түзілуін бәсеңдетеді. Тимидилат, өз кезегінде, ДНҚ синтезі үшін аса маңызды болатын тимидин трифосфатының қажетті ізашары болып табылады, өйткені осы заттың жетіспеуі жасушалық бөлінудің бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін. Екіншіден, РНҚ синтезі үдерісінде ядроның транскрипциялық ферменттері уридин трифосфатының (УТФ) орнына қателесіп ФУТФ қосуы мүмкін. Бұл метаболизмдік «қате» РНҚ және ақуыз синтезінің қайта жаңғыруын бұзады.

Қолданылуы

Сүт безінің обыры

- антрациклиндер қамтылған тиімсіз химиялық емнен кейін жергілікті таралған немесе метастазды обыры бар емделушілерді емдеу үшін доцетакселмен біріктіріліп қолданылады
- таксандар мен антрациклиндер қамтылған тиімсіз химиялық емнен кейін жергілікті таралған немесе метастазды СБО (мСБО) бар немесе антрациклиндер қарсы көрсетілімді болған емделушілерді емдеу үшін монотерапия түрінде

Колоректальді обыр

- тоқ ішек обыры бар емделушілерді адьювантты емдеу үшін
- метастазды колоректальді обыры (мКРО) бар емделушілерді емдеу үшін

Өңеш-асқазан обыры

- жайылған өңеш-асқазан обыры бар емделушілердің бірінші желідегі емі ретінде

Асқазан обыры

- II және III сатыдағы асқазан аденокарциномасы бар емделушілердің адьювантты емі ретінде толық резекциядан кейін оксалиплатинмен біріктіріліп қолданылады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Стандартты дозалануы

Кселода таблеткалары ас ішуден кейін 30 минуттан соң сумен бірге ішке қабылданады.

Монотерапия

Сүт безінің, тоқ ішектің обыры және колоректальді обыр:

Монотерапия үшін ұсынылатын Кселоданың бастапқы дозасы тәулігіне екі рет (таңертең және кешке) 1250 мг/м^2 құрайды, бұл 7 күндік үзіліске ұласатын екі апта бойғы 2500 мг/м^2 жалпы тәуліктік дозасына баламалы.

Біріктірілген ем

Сүт безінің обыры:

Доцетакселмен біріктірілген Кселода 7 күндік үзіліспен 2 апта бойы тәулігіне 2 рет 1250 мг/м^2 дозада тағайындалады. Доцетаксел 75 мг/м^2 дозада бір сағаттық көктамыршілік инфузия түрінде 3 аптада 1 рет енгізіледі. Доцетакселді Кселодамен енгізер алдында премедикация доцетаксел қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жүргізіледі.

Өңеш-асқазанның, асқазанның, тоқ ішектің обыры және колоректальді обыр:

Біріктірілген емде (иринотеканды қоспағанда) ұсынылатын Кселоданың бастапқы дозасы 7 күндік үзіліспен екі апта бойы тәулігіне екі рет $800\text{-}1000 \text{ мг/м}^2$ дейін немесе үзіліссіз ем кезінде тәулігіне екі рет 625 мг/м^2 дейін қысқарады («Клиникалық зерттеулер/Тиімділік зерттеулері» бөлімін қараңыз).

Иринотеканмен біріктірілген емде (XELIRI) ұсынылатын Кселоданың бастапқы дозасы 7 күндік үзіліспен 2 апта бойы тәулігіне екі рет 800 мг/м² құрайды. Иринотекан әрбір үш апталық циклдың бірінші күні 200 мг/м² тағайындалады («Клиникалық зерттеулер/Тиімділік зерттеулері» бөлімін қараңыз).

Біріктірілген емге бевацизумабты қосу Кселоданың бастапқы дозасына ықпал етпейді. III дәрежедегі колоректальді обыры бар емделушілерді жалпы алғанда 6 айға адьювантты емдеу ұсынылады.

Құсуға қарсы дәрілер және талапқа сай гидратацияны қамтамасыз етуге арналған премедикация цисплатин немесе оксалиплатин енгізер алдында оларды қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес тағайындалады.

Кселода дозасы дене беткейінің ауданына қарай есептеледі. Төменде берілген 1 және 2 кестелер 1250 мг/м² немесе 1000 мг/м² дене беткейіне есептелген Кселоданың стандартты және азайтылған дозаларын көрсетеді.

1 кесте. 1250 мг/м² дене беткейіне есептелген Кселоданың стандартты және азайтылған дозалары.

	1250 мг/м ² доза (күніне екі рет)				
	Толық доза 1250 мг/м ²	1 қабылданатын (таңертең және кешке) 150 мг және/немесе 500 мг таблеткалар саны		950 мг/м ² дозаның 75%	625 мг/м ² дозаның 50%
Дене беткейі ауданы (м ²)	Қабылданатын доза (мг)*	150 мг	500 мг	1 қабылданатын доза, мг	1 қабылданатын доза, мг
≤ 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

2 кесте. 1000 мг/м² дене беткейіне есептелген Кселоданың стандартты және азайтылған дозалары.

	1000 мг/м ² доза (күніне екі рет)				
	Толық доза 1000 мг/м ²	1 қабылдауға (таңертең және кешке) 150 мг және/немесе 500 мг таблеткалар саны		750 мг/м ² дозаның 75%	500 мг/м ² дозаның 50%
Дене беткейі	Қабылданатын	150 мг	500 мг	1	1

ауданы (м ²)	доза (мг)*			қабылданатын доза, мг	қабылданатын доза, мг
≤ 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

Емдеу үдерісінде дозаны түзету

Жалпы уыттылығы

Кселодамен емдеу кезіндегі уыттылық құбылыстарын симптоматикалық ем және/немесе Кселода дозасын өзгерту арқылы (емдеуді тоқтатып немесе препарат дозасын азайтып) жоюға болады. Егер бір күні Кселода дозасын бір рет азайтуға тура келсе, кейіннен оны арттыруға болмайды.

Емдеуші дәрігер уыттану симптомдары емделушінің өміріне қауіп төндірмейді деп санаған жағдайларда немесе олардың дәрежесі ауыр болмаса, Кселодамен емдеуді, дозаны азайтпай және емдеуді тоқтатпай, бастапқы дозада жалғастыруға болады.

Уыттанудың 1 дәрежесінде дозаны түзетуге болмайды. Уыттанудың 2 немесе 3 дәрежесінде Кселода қабылдауды тоқтату керек. Жағымсыз құбылыстар басылған соң немесе олардың айқындылығы 1 дәрежеге дейін азайған соң Кселода қабылдауды толық дозада жаңғыртуға немесе оны 7 кестеде берілген нұсқауларға сәйкес түзетуге болады. Уыттанудың 4 дәрежесінің белгілері дамығанда емдеуді тоқтату керек немесе симптоматика ауырлығы 1 дәрежеге дейін басылғанша немесе азайғанша уақытша тоқтату керек, одан кейін препаратты қолдануды бұрынғысынан 50% құрайтын дозада жаңғыртуға болады. Кселода қабылдайтын емделушілер орташа немесе ауыр дәрежелі уыттану пайда болғанда дереу емдеуді тоқтату қажет екенінен хабардар болуы тиіс. Уыттану салдарынан өткізіп алған Кселоданың бірнеше қабылдаулары толықтырылмайды, жай ғана емдеудің жоспарланған циклдары жалғасады.

Гематологиялық уыттылығы

Нейтрофильдердің $<1.5 \times 10^9/l$ және/немесе тромбоциттердің $<100 \times 10^9/l$ бастапқы саны бар емделушілерге Кселодамен ем тағайындауға болмайды. Егер емдеу барысында жүргізілген жоспардан тыс зертханалық зерттеулер нәтижелері 3-ші және 4-ші дәрежелі гематологиялық уыттылықты көрсетсе, Кселодамен емдеуді тоқтату қажет.

3 кестеде Кселода препаратын пайдаланумен байланысты уыттану нәтижесінде дозаларды модификациялау бойынша нұсқаулар көрсетілген:

3 кесте. Уыттану себебі бойынша дозаны модификациялау бойынша нұсқаулар.

NCIC*	уыттылық	Емдеу циклы кезінде дозаны	Келесі циклда дозаны түзету
--------------	----------	----------------------------	-----------------------------

дәрежесі*	өзгерту	(бастапқы дозадан 5)
1 дәреже	Дозаны сақтау	Дозаны сақтау
2 дәреже		
1-ші рет	Симптомдар басылғанша немесе ауырлық 1 дәрежеге дейін азайғанша емдеуді тоқтату	100 %
2-ші рет		75%
3-ші рет		50%
4-ші рет	Емдеуді мүлде тоқтату	Қолданылмайды
3 дәреже		
1-ші рет	Симптомдар басылғанша немесе ауырлық 1 дәрежеге дейін азайғанша емдеуді тоқтату	75%
2-ші рет		50%
3-ші рет	Емдеуді мүлде тоқтату	Қолданылмайды
4 дәреже		
1-ші рет	Емдеуді тоқтату керек немесе егер емдеуші дәрігер бұл науқасқа қажет деп санаса, симптомдар басылған соң немесе ауырлық 1 дәрежеге дейін азайған соң жаңғырту керек	50%
2-ші рет	Емдеуді мүлде тоқтату	Қолданылмайды

(*) – Канада Ұлттық онкология институтының (NCIC CTG) жалпы ұлттану критерийлеріне (1 нұсқа) және АҚШ Ұлттық онкология институты Обыр терапиясын бағалау бағдарламасының Жалпы жағымсыз құбылыстар критерийлері терминологиясына (3.0 нұсқа) сәйкестікте. Алақан-табан синдромы мен гипербилирубинемияға арналған деректер «Айрықша нұсқаулар және сақтандыру шаралары» бөлімінде берілген.

Біріктірілген емнің жалпы ережелері

Кселоданы басқа препараттармен біріктіріп пайдаланғанда ұлттану реакциялары пайда болған жағдайда дозаны түзету 3 кестеде көрсетілген нұсқауларға және Кселодамен бірге пайдаланылған тиісті препараттардың қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтарға сәйкес жүргізіледі.

Цикл басында: Егер Кселода немесе басқа химиялық ем препаратын қабылдауды кейінге шегеру қажет болса, препараттардың бәрін енгізу емді жаңғыртуға арналған барлық талаптар орындалғанша кейінге қалдырылуы тиіс.

Ем циклы кезінде: Егер ұлттану реакциялары, емдеуші дәрігер пікірі бойынша, Кселодамен байланысты болмаса, Кселода қабылдауды жалғастырып, ал бірге қолданылатын препараттың дозасын оны қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес өзгерту керек.

Егер басқа препараттың (-тардың) тоқтатылуы тиіс болса, Кселодамен емді жаңғырту талаптарының сақталуымен Кселодамен емдеуді жалғастыруға болады.

Осы нұсқауды барлық көрсетілімдерге және емделушілердің ерекше топтарының бәріне қолдануға болады.

Дозалау жөніндегі арнайы нұсқаулар

Бауырдың метастаздануы салдарынан бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілер

Ауырлығы жеңіл немесе орташа бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілерде емдеудің басында дозаны азайту қажет емес. Алайда олар емдеу барысында мұқият қадағалауды қажет етеді. Бауыр жеткіліксіздігі ауыр емделушілер зерттеуге қосылмаған.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер

Ауырлығы орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерге (креатинин клиренсі (КК) 30-50 мл/мин) емдеудің басында дозаны 1250 мг/м² мөлшерінен 75% дейін азайту қажет. Жеңіл дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілер (КК 51-80 мл/мин) дозаны азайтуды қажет етпейді.

2-4 дәрежелі жағымсыз құбылыстар пайда болғанда, науқас ахуалын мұқият қадағалауға, қажет болса – емдеуді тоқтатып, әріқарай 3 кестедегі нұсқауларға сәйкес дозаны түзетуге қатысты шұғыл шаралар қабылдау керек. Егер емдеу үдерісінде КК 30 мл/минуттан төмен түсіп кетсе, Кселода қабылдауды тоқтату керек. Ауырлығы орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар емделушілерде дозаны түзету бойынша нұсқаулар Кселодамен монотерапия өткізуге де, біріктірілген сызбаларға да қатысты болады. Тәуліктік дозаны есептеу үшін 1 және 2 кестелерді қараңыз.

Балалар

Балалардағы Кселода қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Егде жастағы емделушілер

Кселодамен монотерапияда дозаны түзету қажет емес. Алайда, 80 жастан асқан емделушілерде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз құбылыстар, жасырақ тұлғаларға қарағанда, жиірек пайда болады. Егде жастағы адамдардағы (65 жастан үлкен) біріктірілген емдеу Кселоданы тоқтатуды талап ететін 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз реакциялар, жастарға қарағанда, жиірек болады. Егде жастағы емделушілерді мұқият қадағалау ұсынылады. Доцетакселмен біріктірілген Кселодамен емделгенде 3 және 4 дәрежелі жағымсыз реакциялар мен емдеумен байланысты екені анық күрделі жағымсыз құбылыстар жиілігі, жастармен салыстырғанда, 60 жастан асқан емделушілер тобында аса жоғары болған. Сондықтан 60 жастан асқан тұлғаларға Кселоданы доцетакселмен біріктіргенде бастапқы дозаны 75% дейін азайту талап етіледі (тәулігіне 2 рет 950 мг/м²). Дозаны есептеу үшін 2 кестені қараңыз.

Жағымсыз әсерлері

Клиникалық зерттеулер

Кселода қабылдау мен жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) арасындағы болжамды, ықтималды және кейін білінетін өзара байланыс Кселодамен монотерапияның (тоқ ішек обырын, метастаздық колоректальді обырды және сүт безінің метастаздық обырын адьювантты емдеу) клиникалық зерттеулері барысында, сондай-ақ әртүрлі ауруларды Кселодамен және басқа да химиялық ем препараттарымен біріктіріп емдеу зерттеулерінде

анықталған. Төменде берілген кестелерде ЖДР олардың жеті клиникалық зерттеу деректерін кешенді талдау нәтижесінде анықталған пайда болу жиілігін ескерумен көрсетілген. Әрбір санат аясында ЖДР жиілігі ауырлық дәрежесінің кему тәртібінде тізбеленген. Жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі былайша белгіленеді: өте жиі $\geq 1/10$, жиі $\geq 5/100 - < 1/10$ және сирек $\geq 1/1000$ және $< 1/100$.

Кселода препаратымен монотерапия

Кселодамен монотерапия қауіпсіздігі бойынша деректер тоқ ішек обырының адьювантты емін алған емделушілерге және сүт безінің метастаздық обыры мен метастаздық колоректальді обыр себебімен ем алған емделушілерге қатысты алынған. Қауіпсіздік туралы ақпарат өзінде тоқ ішек обырының адьювантты емінің III фазадағы зерттеу деректерін (995 емделуші Кселоданы және 974 емделуші көктамыр ішіне 5-ФУ/лейковорин алған), сүт безі обырына шалдыққан емделуші әйелдерді II фазадағы 4 зерттеу деректерін (N=319) және колоректальді обыры бар екі жыныс емделушілеріндегі 3 зерттеу (II фазадағы 1 зерттеу және III фазадағы 2 зерттеу) деректерін (N=630) қамтиды. Тоқ ішек обырының адьювантты емін алған емделушілерде және сүт безінің метастаздық обыры мен метастаздық колоректальді обырды емдеуге арналған препарат алған емделушілерде Кселоданың қауіпсіздік бейіні ұқсас болып келеді. ЖДР қарқындылығы NCIC CTC уыттылық санаттарына сәйкес жіктелген.

4 кесте. Кселода препаратымен монотерапия алған $\geq 5\%$ емделушіде байқалған ЖДР

Ағзалар жүйесінің класы	Өте жиі ($\geq 10\%$)	Жиі ($\geq 5\% - < 10\%$)
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Анорексия (3/4 дәреже: 1%)	Дегидратация (3/4 дәреже: 3%) Тәбеттің төмендеуі (3/4 дәреже: <1%)
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар		Парестезия, Дисгевзия (3/4 дәреже: <1%), Бас ауыру (3/4 дәреже: <1%), Бас айналу (вертигоны қоса) (3/4 дәреже: <1%)
Көру ағзасы тарапынан бұзылулар		Көз жасының көп ағуы Конъюнктивит (3/4 дәреже: <1%)
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Диарея (3/4 дәреже: 13%) Құсу (3/4 дәреже: 4%) Жүрек айну (3/4 дәреже: 4%) Стоматит (барлық типтері)* (3/4 дәреже: 4%) Іштің ауыруы (3/4: 3%)	Іш қату (3/4 дәреже: <1%), Құрсақ қуысының жоғарғы бөлімінің ауыруы (3/4 дәреже: <1%), Ас қорыту бұзылысы (3/4 дәреже: <1%),
Бауыр және өт шығару жолдары		Гипербилирубинемия (3/4 дәреже: 1%)

тарапынан бұзылулар		
Тері және тері асты тарапынан бұзылулар	Алақан-табан синдромы (3/4 дәреже: 17%), Дерматит (3/4 дәреже: <1%)	Бөртпе, Алопеция, Эритема (3/4 дәреже:1%), Терінің құрғауы (3/4 дәреже: <1%),
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Шаршау (3/4 дәреже: 3%), Летаргия (3/4 дәреже: <1%)	Жоғары температура (3/4 дәреже: <1%), Әлсіздік (3/4 дәреже: <1%), Астения (3/4 дәреже: <1%)

* стоматит, шырышты қабықтың қабынуы, шырышты қабықтың ойық жаралануы, ауыз қуысының ойық жаралануы

Кселоданы пайдалану мен тері зақымдануы арасындағы кейіннен білінетін байланыс 7 клиникалық зерттеуге қатысқан 2%-дан аз емделушіде анықталған (N=949).

Келесі ЖДР фторпиримидиндерге уытты реакцияларға қатысты болады және жеті клиникалық зерттеуге қатысқан 5%-дан аз емделушіде Кселода қабылдаумен аз шамада байланысты болды (N=949):

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар: ауыздың кеберсуі, метеоризм, шырышты жарғақшалардың қабынуымен/ойық жаралануымен байланысты ЖДР, соның ішінде эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, асқазан-ішектен қан кетулер.

Жүрек тарапынан бұзылулар: аяқтардың ісінуі, кеуденің ауыруы, соның ішінде стенокардия, кардиомиопатия, ишемия/миокард инфарктісі, жүрек жеткіліксіздігі, кенет өлім, тахикардия, жүрекшелік аритмиялар, жүрекшелер фибрилляциясын және қарынша экстрасистолаларын қоса.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар: дәм сезудің бұрмалануы, ұйқысыздық, сананың шатасуы, энцефалопатия, мишық симптоматикасы (атаксия, дизартрия, тепе-теңдік пен қозғалыс үйлесімінің бұзылуы).

Жұқпалы және паразиттік аурулар: сүйек кемігі қызметінің бәсеңдеуімен, иммунитеттің әлсіреуімен және/немесе шырышты қабықтар бүтіндігінің бұзылуымен байланысты ЖДР, өліммен аяқталуы мүмкін жергілікті және жүйелі жұқпалар (бактериялық, вирустық, зеңдік), сепсис.

Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар: анемия, сүйек кемігі қызметінің бәсеңдеуі/панцитопения.

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар: қышыну, ошақты қабыршақтану, тері гиперпигментациясы, тырнақтар құрылымының бұзылуы және түссізденуі, фотосенсибилизация реакциялары, сәулелі ем жағымсыз әсерлерінің қайталануы.

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар: астения, аяқ-қолдың ауыруы, летаргия, кеуденің ауыруы (жүрекпен байланыссыз).

Көру бұзылыстары: көздің тітіркенуі

Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылулар: еңтігу, жөтел

Жүйке-бұлшықет жүйесі тарапынан бұзылулар: арқаның ауыруы, миалгия, артралгия

Психикалық бұзылыстар: депрессия

Клиникалық зерттеулер кезінде және тіркеуден кейінгі бақылау барысында бауыр жеткіліксіздігі мен холестаздық гепатит жағдайлары тіркелген. Осы патологияның Кселодамен себеп-салдарлы байланысы анықталмаған.

Кселода препаратын біріктірілген емде пайдалану

5 кестеде әртүрлі аурулардың біріктірілген емінде капецитабинмен монотерапияға қатысты болған реакциялар арасында аталмаған немесе аса жоғары пайда болу жиілігімен байланысты болған басқа химиялық ем препараттарымен қатар Кселоданы пайдаланумен байланысты ЖДР тізбеленген. Препараттың қауіпсіздік бейіні оны барлық біріктірілімдерде пайдаланғанда және барлық көрсетілімдерде бірдей болды. Атап көрсетілген реакциялар Кселоданы химиялық емнің басқа препараттарымен біріктіріп алған $\geq 5\%$ емделушіде орын алды. Кейбір реакциялар химиялық емге тән (доцетаксел немесе оксаплатин пайдалануға жауап ретіндегі шеткергі сенсорлы невропатия) немесе бевацизумаб қабылдаумен байланысты (гипертензия) болып табылады; дегенмен, өршудің капецитабин қабылдаумен байланысты екенін жоққа шығаруға болмайды.

5 кесте. Кселоданы әртүрлі химиялық ем препараттарымен біріктіріп қабылдауға болатын жиі және өте жиі ЖДР (капецитабинмен монотерапияға байланысты реакцияларға қосымша)

Ағзалар жүйесінің класы	Өте жиі ($\geq 10\%$)	Жиі ($\geq 5\% - < 10\%$)
Жұқпалы және паразиттік аурулар		Жұқпалар ⁺ Ауыз қуысының кандидозы
Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар	Нейтропения ⁺ Лейкопения ⁺ Фебрильді нейтропения ⁺ Тромбоцитопения ⁺ Анемия ⁺	
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Тәбеттің төмендеуі	Гипокалиемия Салмақ кемуі
Психикалық бұзылыстар		Ұйқысыздық
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Шеткергі невропатия, Шеткергі сенсорлы невропатия, Невропатия, Дәм сезудің бұрмалануы, Парестезия, Дисгевзия, Дизестезия, Бас ауыру	Гипестезия
Көру ағзасы тарапынан бұзылулар	Көз жасының көп ағуы	
Тамырлар тарапынан	Тромбоз/эмболия	

бұзылулар	Артериялық қысымның көтерілуі Аяқтардың ісінуі	
Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылулар	Жұтқыншақ дизестезиясы Тамақтың ауыруы	Мұрыннан қан кету Дисфония Ринорея
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Іш кату, Ас қорыту бұзылысы	Ауыздың кеберсуі
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция, Тырнақтар құрылымы мен бояуының бұзылуы	
Қаңқа-бұлшықет жүйесі және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Артралгия, Миалгия, Аяқтардың ауыруы	Жақсүйек аумағының ауыруы Арқаның ауыруы
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар	Температураның көтерілуі, Астения, Әлсіздік	Қызба + Ауыру, Жоғары температураны көтере алмау

Жиілік санаттары, тек 3-ші және 4-ші дәрежелі жағымсыз әсерлерге қатысты ⁺ символымен таңбаланған реакциялардан басқа, ауырлықтың барлық дәрежесіндегі реакциялар үшін көрсетілген.

Кселодамен және басқа да химиялық ем препараттарымен біріктіріп емдеу аса жоғары сезімталдық реакцияларының пайда болуымен (2%) және ишемия/миокард инфарктісімен (3%) байланысты болды; дегенмен, бұл реакциялар 5%-дан аз емделушіде байқалды.

Біріктірілген ем кезінде туындаған сирек және жиі емес ЖДР капецитабинмен монотерапия немесе біріктірілген дәрілік зат монотерапиясы кезінде орын алған реакциялармен сәйкес болды (біріктірілген дәрілік затты қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз).

Зертханалық көрсеткіштер өзгерістері

6 кестеде тоқ ішектің адьювантты емін алған 995 емделушіде және сүт безінің метастаздық обыры және метастаздық колоректальді обыр бар 949 емделушіде осы ауытқулардың Кселода пайдаланумен байланысынан тыс байқалған зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары туралы ақпарат берілген.

6 кесте. Зертханалық көрсеткіштер өзгерістері^a: Тоқ ішектің, метастаздық колоректальді обырдың және сүт безінің метастаздық обырының Кселода препаратымен монотерапиясы

Параметрі ^a	Кселода 1250 мг/м ² тәулігіне екі рет үзілістермен	
	3/4 дәрежелі ауытқулары бар емделушілер (%)	
АЛТ деңгейінің көтерілуі (СГПТ)	1.6	
АСТ деңгейінің көтерілуі (СГОТ)	1.1	
Сілтілік фосфатаза деңгейінің көтерілуі	3.5	
Кальций деңгейінің көтерілуі	1.1	
Кальций деңгейінің азаюы	2.3	
Гранулоциттер деңгейінің азаюы	0.3	
Гемоглобин деңгейінің азаюы	3.1	
Лимфоциттер деңгейінің азаюы	44.4	
Нейтрофильдер деңгейінің азаюы	3.6	

Нейтрофильдер/гранулоциттер деңгейінің азаюы	2.4
Тромбоциттер деңгейінің азаюы	2.0
Калий деңгейінің азаюы	0.3
Сарысулық креатинин деңгейінің көтерілуі	0.5
Натрий деңгейінің азаюы	0.4
Билирубин деңгейінің көтерілуі	20
Гипергликемия	4.4

^a Зертханалық ауытқулар жіктемесі NCIC CTC бағалау жүйесіне сәйкес жасалған.

Тіркеуден кейінгі тәжірибе

Тіркеуден кейінгі бақылау кезінде мынадай жағымсыз дәрілік реакциялар туралы ақпарат алынған:

Ағзалар жүйесінің класы	ЖДР	Жиілігі
Несеп шығару жүйесі тарапынан бұзылулар	Дегидратация аясындағы жедел бүйрек жеткіліксіздігі, «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз	<i>Сирек</i>
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Уытты лейкоцистоз	<i>Белгісіз</i>
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Бауыр жеткіліксіздігі, холестаздық гепатит	<i>Өте сирек</i>
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Терінің қызыл жегісі Стивенс-Джонсон синдромы мен уытты эпидермалық некролиз сияқты ауыр тері реакциялары, «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз	<i>Өте сирек</i>
Көру ағзасы тарапынан бұзылулар	Көз жасы өзектерінің тарылуы (ағзаға тән емес), мөлдір қабық патологиясы, кератитті қоса	<i>Өте сирек</i>

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- капецитабинге немесе препараттың басқа компоненттеріне белгілі аса жоғары сезімталдық
 - фторурацилге белгілі аса жоғары сезімталдық немесе фторопиримидиндермен емдеуге болатын күрделі және болжанбаған реакциялар
 - дигидропиримидиндегидрогеназа тапшылығы (ДПД)
 - соривудинмен немесе оның химиялық аналогтарымен, мысалы, бривудинмен бір мезгілде қабылдау
 - ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (КК 30 мл/минуттан төмен)
 - 18 жасқа дейінгі балаларға (тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген)
- Егер біріктірілген ем сызбасының кез келген басқа препаратқа қарсы көрсетілімдері бар болса, бұл препаратты қолдануға болмайды.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Антикоагулянттар – кумарин туындылары

Кселоданы варфарин немесе фенопрокумон сияқты кумарин туындылары тобының антикоагулянттармен бір мезгілде қабылдаған емделушілерде коагуляция параметрлерінің және/немесе қан кету өзгерістері білінген. Олар Кселода қабылдау басталғаннан бірнеше күннен бастап бірнеше айға дейінгі кезеңде (бір жағдайда – ол аяқталғаннан кейін бір айдан соң) пайда болған. Кселоданың дәрілік өзара әрекеттесуін зерттеуде 20 мг варфариннің дара дозасын бір мезгілде қабылдаудың варфарин (AUC) экспозициясының 57% және ХҚК (халықаралық қалыптасқан көрсеткіш) 91% артуына алып келген. Капецитабин мен ішуге арналған антикоагулянттар – кумарин туындыларын бір мезгілде қабылдаған емделушілерде қан ұю көрсеткіштерін (протромбин уақыты) мұқият бақылап, антикоагулянт дозасын тиісті үлгіде түзету қажет.

P450 2C9 цитохромы субстраттары

Капецитабин мен P450 цитохромының 2C9 изоэнзими арқылы метаболизденетін препараттардың өзара әрекеттесуін зерттеу бойынша арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Сондықтан Кселодамен бірге тағайындау сақтануды талап етеді.

Фенитоин

Кселоданы фенитоинмен бір мезгілде пайдаланғанда оның қан плазмасындағы концентрациясының артуы байқалады. Бұл өзара әрекеттесу механизмін капецитабиннің P450 цитохромы 2C9 изоэнзимдер жүйесін бәсеңдетуімен түсіндіруге болады. Егер емделуші Кселодамен бір мезгілде фенитоин қабылдайтын болса, олардың қан плазмасындағы фенитоин концентрациясын бақылау қажет.

Тагаммен өзара әрекеттесуі

Барлық клиникалық зерттеулерде емделушілер Кселоданы ас ішкен соң 30 минут ішінде қабылдаған. Қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі деректердің бәрі Кселоданы тамақтан кейін қабылдаған зерттеуге қатысушылардан алынғандықтан бұл басқа емделушілерге де ұсынылады.

Антацидтер

Құрамында алюминий және магний гидроксидтері бар антацидтердің әсері плазмадағы капецитабин мен бір метаболит (5'-ДФЦР) концентрациясының аздап артуымен жүзеге асады; үш негізгі метаболитке (5'-ДФУР, 5-ФУ және ФБАЛ) олар әсер етпеген.

Лейковорин Кселода және оның метаболиттерінің фармакокинетикасына әсер етпейді, бұл онкологиялық науқастарда лейковоринмен бір мезгілде қабылдағанда капецитабин фармакокинетикасына жүргізілген зерттеуде расталған. Алайда лейковорин Кселода фармакодинамикасына ықпал етіп, оның уыттылығы лейковориннің қатысуымен күшеюі мүмкін.

Соривудин және аналогтары

Соривудиннің ДПД бәсеңдетуінен туындайтын соривудин мен 5-ФУ арасындағы клиникалық мәнді өзара әрекеттесуі фторпиримидиндер уыттылығының өлімге ұшыратуы зор күшеюіне апарады. Сондықтан

Кселоданы соривудинмен немесе оның бривудин сияқты химиялық аналогтарымен бір мезгілде қабылдауға болмайды.

Оксалиплатин

Бевацизумабпен немесе онсыз капецитабин және оксалиплатинмен біріктіріп емдегенде капецитабин мен оның метаболиттерінің, бос немесе байланысқан платинаның фармакокинетикасында өзгерістер байқалмаған.

Бевацизумаб

Бевацизумабтың капецитабин мен оның метаболиттері фармакокинетикасының параметрлеріне клиникалық мәнді ықпалы болмайды.

Айрықша нұсқаулар

Диарея

Кселода кейде ауыр дәрежедегі диареяны туындатуы мүмкін. Ауыр диареяға шалдыққан емделушілерді мұқият бақылау керек, дегидратация жағдайында су және электролит теңгерімін қалпына келтіру бойынша орын басу емін жүргізген жөн. Мүмкіндігінше тиісті дәрі-дәрмектерді (лоперамид) ертерек тағайындау керек. Егер қажет болса, дозаны азайтады.

Дегидратация

Сусызданудың алдын алу немесе пайда болған жағдайда мүмкіндігінше ертерек ем жүргізген жөн. Анорексия, астения, жүрек айну, құсу немесе диареясы бар емделушілер дегидратацияға көбірек бейім. Кселода қабылдауды 2 дәрежедегі (немесе жоғары) сусыздану кезінде дереу тоқтату керек. Су теңгерімі қалпына келгенше және кез келген тромб түзілу себептері жойылғанша емдеуді жаңғыртуға болмайды. Қажет болса, доза қан ұюының жоғарылауымен байланысты жағымсыз құбылыстарға қарай түзетіледі.

Кселоданың кардиоуыттылық ауқымы басқа фторпиримидиндерге ұқсас. Ол ЭКГ өзгерістерін, миокард инфарктісін, стенокардия, аритмия, жүректің тоқтауы мен жүрек жеткіліксіздігін қамтиды. Бұл жағымсыз құбылыстар жүректің ишемиялық ауруынан зардап шегетін емделушілерге көбірек тән.

Сирек жағдайларда 5-ФУ-ға тән ДПД жеткіліксіз белсенділігіне жатқызылатын болжанбаған ауыр уыттану көріністері (стоматит, диарея, нейтропения және нейроуыттылық сияқты) білінеді. ДПД төмен деңгейі мен аса айқын, өлімге ұшыратуы зор 5-ФУ уыттылығы арасындағы байланысты жоққа шығаруға болмайды.

Кселода Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермалық некролиз (УЭН) сияқты ауыр тері реакцияларын туғызуы мүмкін («Тіркеуден кейінгі тәжірибе», «Жағымсыз құбылыстар» бөлімін қараңыз). Кселода пайдаланумен байланысты болуы мүмкін ауыр тері реакциялары пайда болғанда препарат қабылдауды толық тоқтату қажет.

Терінің уыттану көрінісі 1-3 ауырлық дәрежесіндегі алақан-табан синдромының (синонимдер: алақан-табан эритродизестезия немесе

химиялық ем туғызған акральді эритема) дамуы болып табылады. Дамуға дейінгі уақыт 11-ден 360 күнге дейін, орта есеппен, 79 күн.

1-дәрежелі алақан-табан синдромы науқастың күнделікті белсенділігін бұзбайды және ұйып қалу, дизестезиялар мен парестезиялар, алақандар және/немесе табандардың шаншуы немесе қызаруымен, жайсызданумен көрініс береді. *2-дәрежелі* алақан-табан синдромы қол ұшының және/немесе табанның ауырсынулы қызаруымен және ісінуімен көрініс береді, оның үстіне, осы симптомдар туындататын жайсыздық емделушінің күнделікті белсенділігін бұзады.

Үшінші дәрежелі алақан-табан синдромы емделушіде күнделікті белсенділіктің кез келген түрі мүмкін болмайтын аса жайсыздық туғызатын ылғал десквамациясымен, ойық жараланумен, қол ұштарында және/немесе табандарда сулы бөртпелер түзілуімен және күрт ауырулармен сипатталады.

2 немесе 3 дәрежедегі алақан-табан синдромы дамығанда Кселода қолдануды симптомдар басылғанша немесе олар 1 дәрежеге дейін азайғанша тоқтату керек; синдромның бастапқы 3 дәрежесінде капецитабиннің кейінгі дозаларын азайту керек (3 кесте). Кселода цисплатинмен біріктірілгенде алақан-табан синдромы дамыған жағдайда оны симптоматикалық емдеу немесе алдын алу үшін В6 витаминін (пиридоксин) тағайындау ұсынылмайды, өйткені бұл цисплатин тиімділігіне әсер етуі мүмкін.

Кселодамен емделгенде қандағы билирубин деңгейі көтерілуі мүмкін. Егер билирубин деңгейі 3 еседен көп болса, ал бауыр аминотрансферазаларының (АЛТ, АСТ) белсенділігі жоғары қалып шегінен 2,5 есе көбірек асып кетсе, Кселода қабылдауды тоқтату керек. Оны билирубин деңгейі мен бауыр трансаминазаларының белсенділігі аталған шектен төмен азайғанда жаңғыртуға болады.

Кселоданың дәрілік өзара әрекеттесуін зерттегенде варфариннің дара дозасын бір мезгілде қабылдау варфарин экспозициясының ұлғаюына әкелетіні көрсетілген (AUC+57%). Бұл капецитабиннің P450 цитохромының 2C9 изоэнзимдер жүйесін бәсеңдетуі есебінен жүзеге асады. Бір мезгілде капецитабин мен ішуге арналған антикоагулянттар - кумарин туындыларын қабылдайтын емделушілерде ұю көрсеткіштерін (протромбин уақыты) мұқият бақылап, антикоагулянт дозасын тиісті үлгіде түзету қажет.

Кселода қабылдайтын емделушілер уыттану белгілерін анықтау тұрғысынан мұқият бақылауды қажет етеді. Жағымсыз құбылыстардың көпшілігі қайтымды және емді тоқтатуды талап етпейді, бірақ бұл орайда дозаны азайту қажет болуы мүмкін.

Егде жастағы емделушілер

Кселоданы монотерапия түрінде алған мКРО бар 60-79 жастағы емделушілер арасында асқазан-ішек жолы тарапынан жағымсыз әсерлер жиілігі жалпы қауымдағыдай болды. 80 жастағы және одан асқан емделушілер тобында асқазан-ішек жолы тарапынан диарея, жүрек айну

мен құсу сияқты 3 және 4 дәрежелі қайтымды жағымсыз әсерлер жиілігі жиірек болды. Егде жастағы адамдарда (65 жастан үлкен) біріктірілген емде Кселоданың тоқтатылуын талап ететін 3 және 4 дәрежедегі жағымсыз реакциялар, жастарға карағанда, жиірек туындайды. Кселоданы доцетакселмен біріктіріп емдегенде 3 және 4 дәрежелі жағымсыз реакциялардың және емдеумен байланысты екені анық күрделі жағымсыз құбылыстардың аса жоғары жиілігі, жастармен салыстырғанда, 60 жастан асқан емделушілер тобында білінген.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Дәрігерлер бүйрек функциясы бұзылған емделушілерге Кселоданы тағайындағанда сақ болуы тиіс. 5-ФУ қолдану тәжірибесі емдеумен байланысты 3 және 4 дәрежелі жағымсыз реакциялардың бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлығы орташа (КК 30-50 мл/мин) емделушілерде жиірек туындайтынын көрсетеді.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр жеткіліксіздігі бар емделушілер Кселодамен емдегенде мұқият бақылауды қажет етеді. Бауырда обыр метастаздарымен байланыссыз бауыр функциясы бұзылуының немесе бауырдың ауыр жеткіліксіздігінің Кселода фармакодинамикасына әсері белгісіз.

Жүктілік

Егер Кселода жүктілік кезінде қолданылса немесе емделуші әйел препаратты қабылдау кезінде жүкті болса, науқасты ұрыққа төнетін зор қатерден хабардар ету керек. Бала туу жасындағы әйелдер Кселодамен емдеу кезінде жүктіліктен сақтануы тиіс.

Бала емізу

Кселодамен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Жоғары зейін шоғырландыруды және психомоторлық реакция шапшаңдығын талап ететін жұмыстарды орындау қабілетін бұзуы мүмкін жағымсыз әсерлердің дамуы мүмкін екенін ескеру керек.

Артық дозалануы

Жедел артық дозалану *симптомдары*: жүрек айну, құсу, диарея, мукозит, асқазан-ішек бұзылыстары және қан кету, сүйек кемігінің бәсеңдеуі.

Емі: клиникалық симптомдарды түзетуге және болжамды асқынулардың алдын алуға бағытталған стандартты емдеу және демеуші медициналық шаралар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

PVC/PVDC үлбірінен және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салады.

Медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 12 пішінді ұяшықты қаптамадан картон қорапқа салынады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Продуктос Рош С.А. де С.В., Мексика

Via Isidro Fabela Nte 1536-B, CP 50030, Col Parque Industrial, Toluca, Edo de Mexico, Mexico

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы:

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com