KÜB – Kısa Ürün Bilgileri

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELODA ROCHE 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir film kaplı tablet 150 mg kapesitabin içerir.
Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

XELODA lokal ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinde, antrasiklin içeren sitotoksik tedavinin başarısız olmasından sonra ya da antrasiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda taksanlar ile kombine olarak; taksan ve antrasiklin tedavisi almış hastalarda ise monoterapi olarak endikedir.

Kolorektal kanser

Metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir.

Mide kanseri

Metastatik ya da inoperabl mide adeno kanserli hastalarda sisplatinle kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

<u>Standart doz</u>

XELODA tabletleri yemekten sonraki 30 dakika içinde su ile yutulmalıdır.

<u>Monoterapi</u>

Önerilen XELODA monoterapi dozu, 2 hafta boyunca günde iki kez uygulanan 1250 mg/m^2 (sabah ve akşam; toplam 2500 mg/m^2 günlük doza eşdeğer) ve bunu izleyen 7 günlük dinlenme dönemidir.
Dosetaksel ile kombinasyon:

Önerilen XELODA dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 1250 mg/m^2'dir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izler; yanısıra her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 75 mg/m^2 dosetaksel verilir.

XELODA - dosetaksel kombinasyonu verilen hastalarda dosetaksel uygulamasından önce, dosetaksel uygulama bilgileri doğrultusunda premedikasyon uygulanmalıdır.

Sisplatin ile kombinasyon:

Sisplatin ile kombinasyon halinde, önerilen XELODA dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 1000 mg/m^2'dir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izler. Her 3 haftanın birinci gününde 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 80 mg/m^2 sisplatin verilir. XELODA'nın ilk dozu 1. günün akşamında ve son dozu da 15. günün sabahında verilir.

XELODA ve sisplatin kombinasyonu alan hastalara sisplatin uygulanmadan önce, sisplatin ürün bilgisine göre yeterli hidratasyon ve kusmanın önlenmesi sağlamak için premedikasyon başlatılmalıdır.

XELODA dozu yüzey alanına göre aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır. Aşağıdaki tablolar, XELODA'nın ya 1250 mg/m^2 ya da 1000 mg/m^2 için standart ve azaltılmış doz hesaplamalarını gösterir (*Bkz. Tedavi sırasında doz uyarlamaları*).

Tablo 1 Vücut Yüzeyi Alanına Göre Standart ve Azaltılmış XELODA 1250 g/m^2 Başlangıç Dozu Hesaplamaları

	1250 mg/m^2 Doz Düzeyi (günde 2 kez)				
	Tam Doz 1250 mg/m^2	Her uygulama için alınacak 150 mg tablet ve/veya 500 mg tablet sayısı (her uygulama sabah ya da akşam verilir)		Azaltılmış doz (%75) 950 mg/m^2	Azaltılmış doz (%50) 625 mg/m^2
Vücut Yüzey Alanı (m^2)	Her uygulamada alınacak doz (mg)	150 mg	500 mg	Her uygulamada alınacak doz (mg)	Her uygulamada alınacakdoz (mg)
≤ 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

Tablo 2 Vücut Yüzeyi Alanına Göre Standart ve Azaltılmış XELODA 1000 g/m^2 Başlangıç Dozu Hesaplamaları

	1000 mg/m^2 Doz Düzeyi (günde 2 kez)				
	Tam Doz 1000 mg/m^2	Her uygulama için alınacak 150 mg tablet ve/veya 500 mg tablet sayısı (her uygulama sabah ya da akşam verilir)		Azaltılmış doz (%75) 750 mg/m^2	Azaltılmış doz (%50) 500 mg/m^2
Vücut Yüzey Alanı (m^2)	Her uygulamada alınacak doz (mg)	150 mg	500 mg	Her uygulamada alınacak doz (mg)	Her uygulamada alınacak doz (mg)
≤ 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

Tedavi sırasında doz uyarlamaları

Genel

XELODA uygulanmasına bağlı toksisite semptomatik tedavi ve/veya doz modifikasyonu (tedavinin kesilmesi ya da doz uyarlanması olarak) ile yönetilebilir. Doz bir kez azaltılırsa, daha sonra artırılmamalıdır.

Tedavi eden doktor tarafından, bu toksisitelerin ciddileşmediği veya hayatı tehdit edici olmadığı kararına varılırsa, tedaviye doz azaltılmadan veya kesilmeden aynı dozda devam edilebilir.

Evre 1 olaylarda doz modifikasyonları önerilmemektedir. Eğer evre 2 veya 3 advers etki oluşursa XELODA tedavisi durdurulmalıdır. Eğer advers etki çözülürse veya yoğunluğu evre 1'e gerilerse, XELODA tedavisi tam doz ile veya aşağıda verilen bilgilere göre yeniden başlayabilir (Tablo 3). Eğer evre 4 etki oluşursa, tedavi kesilmeli veya olay çözülene veya evre 1'e gerileyene kadar durdurulmalıdır; tedavi daha sonra orijinal dozun %50'si ile yeniden başlayabilir. XELODA tedavisi gören hastalar, orta veya ağır şiddette toksisite görüldüğünde, tedavinin durdurulması gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir. Toksisite nedeniyle alınamayan XELODA dozları yeniden verilmemelidir.
XELODA'ya bağlı toksisite sonrasında önerilen doz uyarlamaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3 XELODA Doz Azaltımı Şeması

Toksisite, NCIC evresi*	Bir tedavi siklusunda doz değişimleri	Bir sonraki siklus için doz uyarlaması (başlangıç dozunun %'si)
Evre 1	Aynı dozda devam edilir	Aynı dozda devam edilir
Evre 2		
-1. ortaya çıkış	Evre 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir	%100
-2. ortaya çıkış		%75
-3. ortaya çıkış		%50
-4. ortaya çıkış	Tedavi tamamen sonlandırılır	Uygulanabilir değil
Evre3		
-1. ortaya çıkış	Evre 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir	%75
-2. ortaya çıkış		%50
-3. ortaya çıkış	Tedavi tamamen sonlandırılır	Uygulanabilir değil
Evre 4 -1. ortaya çıkış	Tamamen sonlandırılır ya da Eğer hastanın iyiliği için tedavisinin sürdürülmesi gerekiyor ise toksisite Evre 0-1'e gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir	%50
-2. ortaya çıkış	Tamamen sonlandırılır	Uygulanabilir değil

*El-ayak sendromu ve hiperbilirubinemi (*Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*) için Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu (KUKE KÇG) Ortak Toksisite Kriterleri (versiyon 1) veya Kanser Tedavisi Geliştirme Programı'nın Yan Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri (YEGTK), ABD Ulusal Kanser Enstitüsü, Versiyon 3 kullanılmıştır (*Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)

Genel Kombinasyon Terapisi

XELODA, diğer tedaviler ile kombine olarak kullanıldığında toksisiteler için doz modifikasyonları yukarıdaki Tablo 3'e ve diğer ajanlar için uygun reçete bilgilerine göre yapılmalıdır.

Tedavi siklusunun başlangıcında, eğer XELODA veya diğer ajan(lar) tedavilerinden herhangi birinin ertelenmesi endikasyonu varsa, her iki ilaca da yeniden başlama şartları sağlanıncaya kadar, bütün ajanların kullanımı ertelenmelidir.

Tedavi siklusu sırasında, tedavi eden doktor tarafından, bu toksisitelerin XELODA'ya bağlı olmadığına karar verilirse, [örneğin; nörotoksisite, ototoksisite, sinirsel duyu toksisitesi, sıvı tutulması (plevra efüzyonu, perikardiyal efüzyon, periton boşluğunda seröz sıvı toplanması), kanama, gastrointestinal perforasyon, proteinüri, hipertansiyon] XELODA'ya devam edilmelidir ve diğer ajanların dozları uygun reçete bilgisine göre ayarlanmalıdır.

Eğer diğer ajanlar kalıcı olarak bırakılacaksa, XELODA için yeniden tedaviye başlama gereklilikleri karşılandığında, XELODA tedavisine devam edilebilir.

Bu tavsiye tüm endikasyonlar ve tüm özel popülasyonlar için geçerlidir.

Hematoloji:

Başlangıç dönemindeki nötrofil sayımları < 1.5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayımları <100 x 10^9/L olan hastalar, XELODA ile tedavi edilmemelidir. Eğer tedavi siklusu sırasında, evre 3 veya 4 hematolojik toksisiteye işaret eden beklenmeyen bir laboratuar sonucu elde edilirse XELODA tedavisi kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalar*:*

Karaciğer metastazları nedeniyle hafif ve orta düzeyde karaciğer yetersizliği olan hastalarda başlangıç dozu uyarlaması gerekmemektedir. Ancak bu hastalar, dikkatli bir şekilde gözlenmelidir (*Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikleri ve 4.8. İstenmeyen Etkiler).* Ağır karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Başlangıç döneminde orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk [Cockroft ve Gault]), başlangıç dozunun (1250 mg/m^2) %25 azaltılması önerilir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (başlangıç döneminde kreatinin klerensi 51-80 mL/dk), başlangıç dozunda ayarlama yapılması önerilmemektedir.

Eğer hastada tedavi sırasında evre 2, 3 veya 4 istenmeyen olay ortaya çıkarsa, tedavinin derhal durdurulması, hastanın dikkatle gözlenmesi ve daha sonrasında ise, yukarıdaki tablo 3'de özetlendiği şekilde doz ayarlaması yapılması önerilir (*Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikleri; Özel popülasyonlarda farmakokinetik).* Eğer tedavi sırasında, hesaplanan kreatin klerensi 30 ml/dk'nın altına düşerse, XELODA'ya devam edilmemelidir. Orta derecede böbrek yetmezliğine yönelik bu doz ayarlama önerileri hem monoterapi hem de kombinasyon şeklinde kullanım için geçerlidir. Doz hesaplamaları için Tablo 1 ve 2'ye bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

XELODA'nın çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

XELODA monoterapisi sırasında başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak tedaviye bağlı ağır evre 3 veya 4 advers olaylar, 80 yaş ve üzerindeki hastalarda, daha genç hastalara kıyasla daha sık olmuştur. XELODA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, evre 3 ve evre 4 advers ilaç reaksiyonları (AİRları) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'ları yaşlı hastalarda (≥65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. Yaşlı hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.

XELODA'nın dosetaksel ile kombinasyonunda, 60 yaş ve üzerindeki hastalarda, tedaviye bağlı evre 3 veya 4 advers olaylar ve tedaviye bağlı ciddi advers olayların insidansında artış gözlenmiştir. XELODA – dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen 60 yaş ve

üzerindeki hastalar için, XELODA başlangıç dozunun %25 azaltılması (günde iki kez 950 mg/m^2) önerilir. Doz hesaplamaları için Tablo 2'ye bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

XELODA, kapesitabin ya da yardımcı maddelerin herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

XELODA, floropirimidin tedavisine karşı ağır ve beklenmeyen reaksiyon öyküsü olan hastalarda veya florourasile karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Diğer floroprimidinler gibi XELODA, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

XELODA gebelik ve laktasyonda, ağır lökopenisi, nötropenisi veya trombositopenisi olan hastalarda, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

XELODA, sorivudin veya kimyasal olarak ilişkili analogları (örn., brivudin gibi) ile birlikte kullanılmamalıdır (*Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).*

XELODA ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında) kontrendikedir.

Eğer kontrendikasyonlar kombinasyon rejimindeki herhangi bir ajana bağlı olarak yaşanıyorsa, bu ajan kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz limitleyici toksisiteler:

Diyare, karın ağrısı, mide bulantısı, stomatit ve el-ayak sendromunu (el-ayak deri reaksiyonları, Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu) içerir.

<u>Özel kullanım uyarıları</u>

İshal:

XELODA, bazen şiddetli olabilen diyareye yol açabilir. Şiddetli diyare hastaları dikkatle izlenmeli ve su kaybetmeleri halinde sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Tıbbi açıdan uygun şekilde ve olabildiğince erken, standart diyare önleyici tedavilere (örn., loperamid) başlanmalıdır. KUKE KÇG (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) evre 2 ishal, dışkının 4-6 dışkı/gün veya gece artması, evre 3 diyare, dışkının 7-9 dışkı/gün veya gece artması veya tutulamaması ve emilememesi olarak tanımlanabilir. Evre 4 diyare, dışkı/günün ≥10 artması veya parlak kanlı diyaredir veya parenteral destek ihtiyacı duyulmasıdır. Gerektiğinde doz azaltılması yapılmalıdır (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*).

Dehidratasyon:

Dehidratasyon başladığı anda önlenmeli ya da düzeltilmelidir. Anoreksi, asteni, bulantı, kusma ya da diyaresi olan hastalar hızla dehidrate olabilirler. Evre 2 (ya da daha yüksek) dehidratasyon ortaya çıktığında, XELODA tedavisine derhal ara verilmeli ve dehidratasyon düzeltilmelidir. Hasta rehidrate edilinceye ve herhangi bir aktive edici neden düzeltilinceye ya da kontrol altına alınıncaya değin, tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Gerektiğinde aktive edici istenmeyen olaya yönelik, uygulanan doz modifikasyonları uygulamalıdır (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*).

Önlemleri

XELODA ile gözlenen kardiyotoksisite spektrumu, diğer floropirimidinlerin kardiyotoksisite spektrumuna benzerdir. Bunlar arasında miyokardiyal enfarktüs, angina, disritmiler, kardiyojenik şok, ani ölümler, ve elektrokardiyografik değişimler yer alır. Bu advers olaylar önceden koroner arter hastalığı hikayesi bulunan hastalarda daha yaygın olabilir. XELODA alan hastalarda kardiyak aritmiler, anjina pektoris, miyokard infarktüsü, kalbin durması, kalp yetmezliği bildirilmiştir (*Bkz. 4.8. İstenmeyen Etkiler*).

Hipo veya hiperkalsemi:

XELODA tedavisi sırasında hipo veya hiperkalsemi bildirilmiştir. Önceden hipo veya hiperkalsemisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (*Bkz.4.8. İstenmeyen Etkiler*).

Santral veya periferik sinir sistemi hastalıkları:

Santral veya periferik sinir sistemi hastalığı (beyin metastazı, nöropati) olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (*Bkz. 4.8. İstenmeyen Etkiler*).

Diabetes mellitus veya elektrolit dengesizliği:

XELODA tedavisi sırasında kötüleşebileceklerinden Diabetes mellitus veya elektrolit dengesizliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

5-FU ile ilgili beklenmedik şiddetli toksisite (örn. stomatit, diyare, nötropeni ve nörotoksisite) nadiren dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aktivitesinin eksikliğine bağlanmıştır. Bu nedenle, azalan DPD düzeyleri ile 5-FU'nun artan ve potansiyel olarak ölümcül toksik etkileri arasındaki bağlantı göz ardı edilemez.

XELODA, kütanöz bir toksisite olan el-ayak sendromunu (palmar-plantar eritrodisestezi veya kemoterapiyle indüklenen akral eritem) yol açabilir. Metastatik koşullarda XELODA monoterapisi gören hastalarda, başlangıca kadar geçen medyan süre 79 gün (aralık: 11-360 gün) ve reaksiyon şiddeti evre 1-3 arasında olmuştur. Evre 1 el ve ayak sendromu, el ve/veya ayaklarda uyuşmalar, dezestezi/parestezi, karıncalanma, ağrısız şişmeler ya da eritem ve/veya bu organlarda hastanın normal aktivitelerini bozmayan bir rahatsızlık hissidir. Evre 2 el ve ayak sendromu, el ve/veya ayaklarda ağrılı eritem ve şişmeler ve/veya hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir rahatsızlık hissidir. Evre 3 el ve ayak sendromu, el ve/veya ayaklarda nemli deskuamasyon, ülserasyon, bül oluşumu ve şiddetli ağrı ya da hastanın çalışamamasına veya günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememesine yol açan şiddetli bir rahatsızlık hissidir. Evre 2 ya da 3 el ve ayak

sendromu ortaya çıktığında, bu durum iyileşinceye ya da evre 1'e gerileyinceye kadar, XELODA tedavisine ara verilmelidir. Evre 3 el ve ayak sendromu sonrasında, izleyen XELODA dozları azaltılmalıdır (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*). XELODA ve sisplatin kombine olarak kullanıldığında, B6 vitaminin (piridoksin) kullanımı, sisplatinin etkinliğini azalttığı yönünde yayınlanan raporlar doğrultusunda, el ve ayak sendromunun semptomatik veya sekonder profilaktik tedavisinde tavsiye edilmez.

Karaciğer yetmezliği:

XELODA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkinlik ve güvenlilik çalışmasının olmamasından dolayı, metastaz bulunup bulunmamasından bağımsız olarak düşük veya orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda XELODA kullanımı dikkatlice izlenmelidir.

XELODA hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bilirubinde tedaviyle ilgili >3.0xnormal üst sınır artış veya karaciğer aminotransferazında (ALT, AST) tedaviyle ilgili >2.5xnormal üst sınır artış olursa XELODA uygulamasına ara verilmelidir. Bilirubin ≤3.0xnormal üst sınır düzeyine veya karaciğer aminotransferazı ≤2.5xnormal üst sınır düzeyine düşerse tedaviye kaldığı yerden devam edilebilir. XELODA ve dosetaksel kombinasyon kullanımı için dozaj ve uygulama metodu bölümüne bakınız.

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatin klerensi 30-50 ml/dk), genel popülasyon ile karşılaştırıldığında evre 3 veya 4 yan etkiler daha çok meydana gelir *(Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.3. Kontendikasyonlar).*

Bu tıbbi ürün yardımcı madde olarak anhidröz laktoz içerdiği için, galaktoz intoleransı, Lap-laktoz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu ile ilgili kalıtımsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Genel:

XELODA ile tedavi edilen hastalar toksisiteye karşı dikkatle izlenmelidir. Çoğu advers olay normale dönebilir ve dozların kesilmesini veya azaltılmasını gerektirse de tedavinin kalıcı olarak bırakılmasını gerektirmez (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli*).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kumarin antikoagülanlar:

Varfarin ve fenprokumon gibi kumarin türevi antikoagülanlar ile eş zamanlı olarak XELODA alan hastalarda koagülasyon parametrelerinde bozulmalar ve/veya kanama bildirilmiştir. Bu olaylar XELODA tedavisinin başlatılmasını izleyen birkaç gün içerisinde ve birkaç aya kadar; az sayıda olguda ise, XELODA kesildikten sonraki bir ay içerisinde ortaya çıkmıştır. Bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, tek doz 20 mg varfarinden sonra, XELODA tedavisi S-varfarinin EAA değerini %57 artırmış ve INR değeri de %91 artmıştır. Bu sonuçlar, muhtemelen sitokrom P450 2C9 izoenzim sisteminin kapesitabin tarafından inhibisyonuna bağlı bir etkileşimin varlığını düşündürmektedir.

XELODA ile eş zamanlı olarak kumarin türevi antikoagülan alan hastalar, koagülasyon parametrelerindeki (Protrombin ya da INR) bozulmalar yönüyle düzenli olarak izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda uyarlanmalıdır.

Sitokrom P-450 2C9 substratları:

Sitokrom P450 2C9 izoenzimi tarafından metabolize edildiği bilinen diğer ilaçlar ile kapesitabin arasında ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. XELODA bu tür ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:

XELODA ile fenitoinin birlikte kullanımı sırasında, plazma fenitoin konsantrasyonu yükselmeleri bildirilmiştir. Fenitoin ile ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir ancak etkileşim mekanizmasının CYP2C9 izoenzim sisteminin kapesitabin ile inhibisyonu olduğu tahmin edilmektedir (*Bkz. Kumarin antikoagülanlar*). XELODA ile eş zamanlı olarak fenitoin alan hastalar, yüksek fenitoin plazma konsantrasyonları yönünden düzenli olarak izlenmelidir.

İlaç gıda etkileşimi:

Bütün klinik araştırmalarda, hastalar XELODA'yı yemekten 30 dakika sonra almıştır. Bilinen güvenlilik ve etkinlik verileri besinlerle birlikte uygulama ile edinilen veriler olduğu için, XELODA'nın besinlerle birlikte alınması önerilmektedir.

Antasit:

Kanser hastalarında aluminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit içeren bir antiasidin, XELODA farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kapesitabin ve bir metabolitinin (5'-DFCR) plazma konsantrasyonlarında küçük bir artış söz konusudur; 3 majör metabolit (5'-DFUR, 5-FU ve FBAL) üzerinde ise herhangi bir etki bulunmamaktadır.

Lökovorin (folinik asit):

Kanser hastalarında lökovorinin XELODA’nın farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Lökovorinin, kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Bununla birlikte, lökovorinin XELODA’nın farmakodinamiği üzerine etkisi vardır ve lökovorin tarafından toksisitesi artabilir.

Sorivudin ve analogları:

Literatürde sorivudin ve 5-FU arasında, dihidropirimidin dehidrojenazın sorivudin tarafından inhibisyonundan kaynaklanan, klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Floropirimidin toksisitesinde artışa yol açan bu etkileşim, fatal potansiyel taşır. XELODA bu nedenle, sorivudin ya da kimyasal yönden ilişkili olduğu brivudin gibi analogları ile birlikte verilmemelidir (*Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

XELODA monoterapisi gören 60 – 79 yaş arası metastatik kolorektal kanser hastalarında gastrointestinal toksisitenin görülme oranı genel popülasyonda görülen ile benzer olmuştur. 80 yaş ve üzeri hastalarda ise, diyare, mide bulantısı ve kusma gibi geri dönüşümlü evre 3 veya 4 gastrointestinal advers olay oranı daha yüksektir (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel doz talimatları*). XELODA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, evre 3 ve evre 4 advers ilaç reaksiyonları (AİRları) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'ları yaşlı hastalarda (≥65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. XELODA artı dosetaksel kombinasyon tedavisi gören 60 yaş ve üzeri hastaların güvenlilik verilerinin analizi; tedaviyle ilgili evre 3 ve 4 advers olayların, tedaviyle ilgili ciddi advers olayların ve advers olaylar nedeniyle tedaviden erken çekilmelerin görülme oranında 60 yaş altı hastalara kıyasla bir artış göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Hekimler, böbrek fonksiyonu bozuk hastalara XELODA uygulandığında dikkatli olmalıdır. 5-FU ile görüldüğü gibi, tedaviyle ilgili evre 3 veya 4 advers olayların görülme oranı orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (kreatinin klerensi: 30-50 mL/dk.) (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel Doz Talimatları*).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar, XELODA uygulandığında dikkatle izlenmelidir. Karaciğer metastazlarına veya şiddetli karaciğer yetmezliğine bağlı olmayan karaciğer yetmezliğinin XELODA'nın atılması üzerindeki etkileri bilinmemektedir (*Bkz. 5.2. Farmakokinetik Özellikleri ve 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel doz talimatları*).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

XELODA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır.
XELODA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Doğurgan kadınlar XELODA tedavisi sırasında gebelikten kaçınmalarının gereği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi

XELODA uygulanan gebelerle yapılmış herhangi bir çalışma yoktur, ancak XELODA'nın farmakolojik ve toksikolojik özelliklerine dayanarak, gebe kadınlara uygulandığı takdirde fetusa zararlı olabileceği tahmin edilmektedir. Hayvanlarda yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında, kapesitabin uygulaması embriyoletalite ve teratojenisiteye neden olmuştur. Bu bulgular, floropirimidin türevlerinin beklenen etkilerindendir. Kapesitabin potansiyel insan teratojeni olarak değerlendirilmelidir. XELODA gebelik süresince kullanılmamalıdır. XELODA gebelik süresince kullanılırsa veya hasta ilacı kullanırken hamile kalırsa, hasta fetusa yönelik potansiyel tehlikeden haberdar edilmelidir.

Laktasyon dönemi

İlacın, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyonlu farelerde, XELODA'nın tek oral uygulamasını içeren bir çalışmada, sütte önemli miktarlarda kapesitabin metabolitleri bulunmuştur. Bu yüzden XELODA tedavisi sırasında, emzirmenin kesilmesi gerekmektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XELODA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde, küçük yada orta dereceli etkileri vardır. XELODA sersemlik, yorgunluk ve bulantıya sebep olabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

XELODA monoterapisi (metastatik kolon ve meme kanserinde), XELODA'nın dosetaksel (metastatik meme kanserinde) ve sisplatin (metastatik ya da inoperabl mide adeno kanseri) ile kombine kullanımı ile yürütülmüş klinik çalışmalarda, araştırmacılar tarafından tedavi ile "olası", "ihtimal" veya "uzaktan" ilişkili olduğu düşünülen advers ilaç reaksiyonları (AİR) bildirilmiştir.

XELODA monoterapisi:

XELODA monoterapisine güvenlilik verileri, metastatik meme kanseri ve metastatik kolorektal kanser tedavisi gören hastalar için rapor edilmiştir. Güvenlilik bilgileri, meme kanserli kadınlarda yapılan 4 faz II çalışmasından (n=319) ve kolorektal kanserli erkek ve kadın hastalarda yapılan 3 çalışmadan (1 faz II ve 2 faz III çalışması) (n=630) elde edilmiştir. XELODA monoterapisinin güvenlilik profili, metastatik meme veya kolorektal kanser tedavisi görenlerle benzerdir. AİR'larının şiddeti, Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü – Genel Toksisite Kriterleri Sınıflandırma Sistemine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 4: XELODA Monoterapisiyle Tedavi Edilen Hastaların ≥%5'de Bildirilen AİR'lerin Özeti

	XELODA monoterapisi 1250 mg/m^2/bid, gün 1-14, her 3 haftada bir

	Metastatik meme veya kolorektal kanser tedavisi (n=949)	
Vücut Sistemi/Advers Olay	**Toplam %**	**Evre 3 / 4 %**
Gastrointestinal bozukluklar		
İshal	50	13
Mide bulantısı	43	4
Kusma	27	4
Stomatit (tüm)*	25	4
Karın ağrısı	12	3
Konstipasyon	8	<1
Üst karın ağrısı	7	<1
Dispepsi	6	<1
Deri ve subkutan doku bozuklukları		
El-ayak Sendromu	53	16
Dermatit	10	<1
Kuru deri	7	<1
Eritemli döküntü	6	<1
Alopesi	5	-
Döküntü		-
Eritem	-	-
Genel bozukluklar		
Yorgunluk	24	3
Ateş	9	<1
Güçsüzlük	6	<1
Latarji	3	<1
Asteni	4	<1
Sinir sistemi bozuklukları		
Başağrısı	5	<1
Parastezi	5	-
Sersemlik (vertigo hariç)	5	<1
Tat alma duyusunda bozukluk	4	<1
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları		
Anoreksi	11	1
İştah azalması	7	<1
Dehidratasyon	6	3
Göz Bozuklukları		
Göz yaşının artması	6	-
Konjunktivit	3	-

*stomatit, mukozal inflamasyon, mukoza ülseri, ağız ülseri

Tamamlanmış yedi klinik çalışmada XELODA kullanan hastaların (N=949) %2'sinden daha azında, tedavi ile "uzaktan" ilgili olduğu düşünülen deri çatlağı rapor edilmiştir.

Aşağıdaki AİR'ler, floropirimidin tedavisindeki bilinen toksisiteleri temsil eder ve bunların tamamlanan yedi klinik çalışmadaki hastaların (N=949) %5'inden daha azında XELODA ile en azından uzaktan ilgili olduğu rapor edilmiştir.

- Gastrointestinal bozukluklar: Ağız kuruluğu, flatülans, sıvı dışkı; özofajit, gastrit, duodenit, kolit, gastrointestinal kanama gibi muköz membranının enflamasyonu/ülserasyonu ile ilgili AİR'ler.

- Kardiyak bozukluklar: Alt eklemlerdeki ödem, angina dahil kardiyak göğüs ağrısı, kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi/enfarktüs, kalp yetmezliği, ani ölüm, taşikardi, atriyal fibrilasyon dahil atriyal aritmiler ve ventriküler ekstrasistoller.

- Nörolojik bozukluklar: Tat bozukluğu, uykusuzluk, konfüzyon, ensefalopati ve ataksi, disartri, denge bozukluğu ve anormal koordinasyon gibi serebellar belirtiler.

- Enfeksiyonlar: Kemik iliği depresyonu, bağışıklık sistemi tehdidi ve/veya lokal ve ölümcül sistematik enfeksiyonlar (bakteriyel, viral ve fungal etyolojiler dahil) gibi muköz membran hasarı ve sepsise bağlı AİR'ler.

- Hematolojik bozukluklar: Anemi, kemik iliği depresyonu (AİR olarak rapor edilmiştir), pansitopeni.

- Deri bozuklukları: Kaşıntı, lokalize eksfoliasyon, deri hiperpigmentasyonu, tırnak bozuklukları, fotosensitivite reaksiyonları, "radiation recall" sendromu, onikoliz, kırılgan tırnaklar, tırnak renginin değişmesi, tırnak distrofisi.

- Genel bozukluklar: Asteni, eklemde ağrı, letarji, göğüs ağrısı.

- Göz bozuklukları: Konjunktivit, göz tahrişi

- Solunum bozuklukları: Dispne, öksürük

- Kas-iskelet sistemi bozuklukları: Sırt ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı

- Psikiyatrik bozukluklar: Depresyon

- Klinik çalışmalar sırasında ve pazarlama sonrası maruziyette, karaciğer yetmezliği ve kolestatik sarılık rapor edilmiştir. XELODA tedavisi ile bir nedensellik ilişkisi kurulamamıştır.

XELODA kombinasyon tedavisi – Meme Kanseri

XELODA ve dosetaksel kombinasyonu:

XELODA, dosetaksel ile birlikte kullanıldığında da XELODA monoterapisi kullanımına benzer yan etkiler ortaya çıkabilir. Antrasiklin tedavisi başarısız olan meme kanseri hastalarında, yapılan bir faz III çalışmada, en sık rapor edilen tedaviyle ilgili istenmeyen etkiler (≥%5) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Bu çalışmanın, standart dosetaksel dozunun kullanıldığı karşılaştırma kolunda rapor edilen tedaviyle ilgili istenmeyen etkiler de sunulmaktadır. İstenmeyen etkilerin şiddeti, KUKE KÇG (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) Sınıflandırma Sistemi toksisite kategorilerine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 5 XELODA ve dosetaksel kombinasyon tedavisi gören hastaların ≥%5'inde rapor edilen AİR'larının özeti

	XELODA 1250 mg/m^2 günde iki kez ile dosetaksel 75 mg/m^2 /3 hafta (N=251)		**Dosetaksel 100 mg/m^2 /3 hafta (N=255)**	
Vücut sistemi Advers İlaç Reaksiyonları	**Toplam %**	**Evre 3 / 4 %**	**Toplam %**	**Evre 3 / 4 %**
Gastrointestinal bozukluklar				

	XELODA 1250 mg/m^2 günde iki kez ile dosetaksel 75 mg/m^2 /3 hafta (N=251)		Dosetaksel 100 mg/m^2 /3 hafta (N=255)	
Vücut sistemi Advers İlaç Reaksiyonları	**Toplam** **%**	**Evre 3 / 4** **%**	**Toplam** **%**	**Evre 3 / 4** **%**
Stomatit	67	18	42	5
Diyare	64	14	45	5
Bulantı	43	6	35	2
Kusma	33	4	22	1
Konstipasyon	14	1	12	–
Karın ağrısı	14	2	9	1
Dispepsi	12	–	5	<1
Üst karın ağrısı	9	–	6	1
Ağız kuruluğu	5	–	4	–
Deri ve subkutan bozukluklar				
El-ayak sendromu*	63	24	7	1
Alopesi	41	6	42	7
Tırnak bozukluğu	14	2	15	–
Dermatit	8	–	9	1
Eritemli döküntü	8	<1	4	–
Tırnak renginin değişmesi	6	–	4	<1
Onikoliz	5	1	5	1
Genel bozukluklar				
Asteni	23	3	22	5
Yüksek ateş	21	1	29	<1
Halsizlik	21	4	25	5
Güçsüzlük	13	1	9	2
Eklemlerde ağrı	9	<1	8	<1
Letarji	6	–	5	1
Ağrı	6	–	2	–
Nörolojik bozukluklar				
Tat bozukluğu	15	<1	14	<1
Parestezi	11	<1	15	1
Baş dönmesi	9	–	6	<1
Baş ağrısı	7	<1	8	1
Periferal nöropati	5	–	10	1
Metabolizma bozuklukları				
Anoreksi	12	1	10	1
İştahta azalma	10	–	4	–
Dehidrasyon	8	2	5	1
Kilo kaybı	6	–	4	–
Göz bozuklukları				
Gözyaşı salgısı artışı	12	–	5	–
Kas-iskelet sistemi bozuklukları				
Kas ağrısı	14	2	24	2
Eklem ağrısı	11	1	18	2
Sırt ağrısı	7	1	6	1
Kardiyovasküler bozukluklar				
Alt eklemlerde ödem	14	1	12	1
Solunum bozuklukları				
Boğaz ağrısı	11	2	7	<1
Dispne	7	1	9	<1
Öksürük	6	<1	9	–
Burun kanaması	5	<1	5	–

	XELODA 1250 mg/m^2 günde iki kez ile dosetaksel 75 mg/m^2 /3 hafta (N=251)		Dosetaksel 100 mg/m^2 /3 hafta (N=255)	
Vücut sistemi Advers İlaç Reaksiyonları	**Toplam** **%**	**Evre 3 / 4** **%**	**Toplam** **%**	**Evre 3 / 4** **%**
Enfeksiyonlar Oral kandidiyaz	6	<1	7	<1

* Yalnızca evre 3

XELODA kombinasyon tedavisi – Mide kanseri

XELODA ve sisplatin kombinasyonu:

Lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserinde yapılan bir faz III çalışmada en sık rapor edilen istenmeyen etkiler (≥%5) aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. Bu çalışmada, 5-FU ve sisplatinin kullanıldığı karşılaştırma kolunda rapor edilen istenmeyen etkiler de sunulmaktadır. İstenmeyen etkilerin şiddeti KUKE KÇG (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) Sınıflandırma Sistemi Versiyon 2 toksisite kategorilerine göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 6 Lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserinde XELODA ve sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların ≥%5'inde rapor edilen advers ilaç reaksiyonlarının özeti

	XELODA 1000 mg/m^2 günde iki kez, gün 1-14 sisplatin 80 mg/m^2, her 3 hafta 1 kez (N=156)		5-FU 800 mg/m^2 /1-5 gün sisplatin 80 mg/m^2, her 3 hafta 1 kez (N=155)	
Vücut sistemi Advers ilaç reaksiyonu	Toplam %	Evre 3 / 4 %	Toplam %	Evre 3 / 4 %
Gastrointestinal bozukluklar				
Bulantı	56	2	55	3
Kusma	49	7	59	8
Stomatit	12	2	26	6
Diyare	20	5	15	5
Konstipasyon	5	<1	12	
Karın ağrısı	5	<1	4	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları				
Nötropeni	33	16	30	19
Lökopeni	14	3	17	4
Anemi	12	3	5	2
Trombositopeni	6	2	6	1
Genel bozukluklar				
Asteni	14	2	17	<1
Halsizlik	15	<1	10	<1
Metabolizma ve beslenme bozuklukları				
Anoreksi	28	2	28	<1
Deri ve subkutan bozukluklar				
Palmar-plantar eritrodisestezi sedromu	22	4	4	
Alopesi	6		8	
Sinir sistemi				

	XELODA 1000 mg/m^2 günde iki kez, gün 1-14 sisplatin 80 mg/m^2, her 3 hafta 1 kez (N=156)		5-FU 800 mg/m^2 /1-5 gün sisplatin 80 mg/m^2, her 3 hafta 1 kez (N=155)	
Vücut sistemi Advers ilaç reaksiyonu	Toplam %	Evre 3 / 4 %	Toplam %	Evre 3 / 4 %
bozuklukları				
Baş dönmesi	5	<1	12	
Baş ağrısı	6		3	

XELODA ve sisplatin kombinasyon terapisi için rapor edilen nadir veya yaygın olmayan advers olaylar, XELODA monoterapisi veya sisplatin monoterapisi için rapor edilen advers olaylar ile tutarlıdır. Sisplatin ürün bilgilerine bakınız.

Laboratuvar anormallikleri
Aşağıdaki tabloda, metastatik meme ve kolorektal kanserinde XELODA tedavisiyle ilişkisinden bağımsız olarak, 949 hastada gözlenen laboratuvar anormallikleri gösterilmektedir.

Tablo 7 Laboratuvar anormallikleri: Metastatik meme ve kolorektal kanserinde XELODA monoterapisi

	1250 mg/m^2 XELODA günde iki kez aralıklı N=949			
Parametre[a]	Evre 3 / 4 anormalliği bulunan hastalar (%)	Başlangıç düzeyine göre durumu herhangi bir evre kötüleşen hastalar (%)	Başlangıç düzeyinden 1 veya 2 evre kötüleşen hastalar(%)	Başlangıç düzeyinden 3 veya 4 evre kötüleşen hastalar (%)
Hemoglobinde azalma	3.1	41.4	40.7	0.7
Nötrofillerde azalma	3.6	18.7	15.6	3.1
Granülositlerde azalma	0.2	1.9	1.7	0.2
Lenfositlerde azalma	44.4	58.2	53.1	5.1
Trombositte azalma	2.0	20.4	18.8	1.6
Bilirubinde artma	17.7	36.9	21.6	15.3
ALT'de (SGPT) artma	0.5	16.7	16.3	0.4
AST'de (SGOT) artma	1.1	25.1	24.8	0.3
Serum kreatininde artma	0.5	9.8	9.4	0.4
Alkalen fosfatazda artma	3.5	27.2	27.2	0.0
Hiperglisemi	4.4	40.1	39.2	0.9

[a] İstenmeyen etkilerin şiddeti KUKE GTK (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) Sınıflandırma Sistemi toksisite kategorilerine göre sınıflandırılmıştır.

Pazarlama Sonrası Deneyim:

-*Çok seyrek:* lakrimal kanalda darlık non-spesifik

-Çok seyrek: Pazarlama sonrası maruziyet ve klinik çalışmalar sırasında karaciğer yetmezliği ve kolestatik hepatit bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı belirtileri içinde bulantı, kusma, diyare, mukozit, gastrointestinal iritasyon ve kanama ve kemik iliği depresyonu bulunur. Doz aşımı durumunda tıbbi bakım, ortaya çıkan klinik belirtilerin düzeltilmesini ve bunların olası komplikasyonlarının önlenmesini amaçlayan, olaya özel, gerekli terapötik ve destekleyici tıbbi girişimleri kapsamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sitostatik ajan, ATC kodu: L01BC06

Etki mekanizması

Kapesitabin, oral olarak uygulanan, tümörde aktive olan ve tümöre selektif sitotoksik bir ajan olarak tasarlanan bir floropirimidin karbamat türevidir.

Kapesitabin *in vitro* olarak non-sitotoksiktir. Fakat *in vivo* sitotoksik molekül 5-florourasile (5-FU) dönüşür, bu madde de daha sonra metabolize edilir.
5-FU oluşumu, tercihen tümör bölgesinde tümörle ilgili anjiyojenik faktör timidin fosforilaz (dThdPase) ile katalizlenir ve bu sayede, sağlıklı dokuların sistemik 5-FU maruziyetini en aza indirir.

Kapesitabinin 5-FU'ya ardışık enzimatik biyotransformasyonu, tümör dokuları içinde daha yüksek 5-FU konsantrasyonlarına yol açar. Kolorektal kanser hastalarına oral olarak kapesitabin uygulamasının ardından (N=8), kolorektal tümör dokusundaki 5-FU konsantrasyonunun oranı komşu dokulardakine kıyasla 3.2 bulunmuştur (0.9 ile 8.0 aralığında). 5-FU konsantrasyon oranı tümörde, plazmaya karşılık 21.4 iken (3.9 ile 59.9 aralığında), sağlıklı dokularda plazmaya karşılık bu oran 8.9 bulunmuştur (3.0 ile 25.8 aralığında). Primer kolorektal tümördeki timidin fosforilaz aktivitesi, normal bir komşu dokununkinden 4 kez daha büyüktür.

Meme, mide, kolorektal, servikal ve yumurtalık kanseri gibi çeşitli insan tümörlerinde, ilgili normal dokulardakinden daha yüksek düzeyde timidin fosforilaz (5'-DFUR'u [5'-deoksi-5-floroüridin] 5-FU'ya çevirebilmektedir) bulunmaktadır.

Normal hücreler ve tümör hücreleri, 5-FU'yu 5-floro-2-deoksiüridin monofosfata (FdUMP) ve 5-floroüridin trifosfata (FUTP) metabolize eder. Bu metabolitler, hücrenin iki farklı mekanizma tarafından zarar görmesine neden olur. İlk olarak FdUMP ve folat kofaktörü, N^{5-10}-metilentetrahidrofolat, kovalent olarak ternar kompleksi oluşturacak şekilde timidilat sentaza (TS) bağlanır. Bu bağlanma, urasilden timidilat oluşumunu engeller. Timidilat, DNA sentezi için gerekli olan timidin trifosfatın gerekli bir prekürsörüdür; dolayısıyla bu maddenin eksikliği, hücre bölünmesini engelleyebilir. İkinci olarak, nükleer transkripsiyonel enzimler RNA sentezi sırasında üridin trifosfat (UTP) yerine, yanlışlıkla FUTP ile birleşebilir. Bu metabolik hata, RNA işlemi ve protein sentezini engelleyebilir.

Klinik çalışmalar

Monoterapi - Kolorektal kanser

Çok merkezli, randomize, kontrollü iki adet faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler XELODA'nın metastatik kolorektal kanserinde, birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmalarda, 603 hasta XELODA ile (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi şeklinde 3 haftalık döngüler) ve 604 hasta da 5-FU ve lökovorin ile (Mayo rejimi: 20 mg/m^2 lökovorin i.v. ve ardından 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU, 1 ila 5. günlerde, her 28 günde bir) tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Tümü randomize edilen popülasyon içinde, toplam hedef cevap oranları (araştırmacının değerlendirmesi) %25.7'ye (XELODA) karşılık %16.7 (Mayo rejimi) bulunmuştur ($p<0.0002$). Progresyona kadar geçen medyan süre, 140 güne (XELODA) karşılık 144 gün (Mayo rejimi) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım, 392 güne (XELODA) karşılık 391 gündür (Mayo rejimi).

Kombinasyon tedavisi - Meme kanseri

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, antrasiklin içeren, sitotoksik bir kemoterapinin başarısız olmasından sonra lokal ilerlemiş veya metastatik meme kanseri bulunan hastaların tedavisi için XELODA'nın dosetaksel ile birlikte kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 255 hasta XELODA (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi) ve dosetaksel (her 3 haftada bir, 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 75 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Toplam 256 hasta tek başına dosetaksel (her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 100 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Sağkalım, XELODA+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksektir ($p=0.0126$). Medyan sağkalım 442 güne (XELODA+dosetaksel) karşılık 352 gün (tek başına dosetaksel) bulunmuştur. Tümü randomize edilen popülasyon içinde toplam hedef cevap oranları (araştırmacının değerlendirmesi) %41.6'ya (XELODA+dosetaksel) karşılık, %29.7 (tek başına dosetaksel) bulunmuştur ($p=0.0058$). Hastalığın progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre, XELODA+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksektir ($p<0.0001$). Progresyona kadar geçen medyan süre 186 güne (XELODA+dosetaksel) karşılık 128 gün (tek başına dosetaksel) olarak bulunmuştur.

Monoterapi – Meme kanseri

Çok merkezli iki faz 2 klinik çalışmadan elde edilen veriler, taksan ve antrasiklin içeren kemoterapi rejiminin başarısızlığından sonra veya daha ileri antrasiklin tedavisinin endike olmadığı durumlarda, lokal ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde XELODA monoterapisinin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmalarda, toplam 236 hasta XELODA (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi) ile tedavi edilmiştir. Genel cevap oranları (araştırmacının değerlendirmesi) %20 (ilk çalışma) ve %25 (ikinci çalışma) bulunmuştur. Progresyona kadar geçen medyan süre 93 ve 98 gündür. Medyan sağkalım 384 ve 373 gündür.

Kombinasyon tedavisi – Mide kanseri

Lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserli hastalarla yapılan, çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, XELODA'nın lokal ilerlemiş ya

da metastatik mide kanserinde birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 160 hasta, XELODA (günde iki kez 2 hafta 1000 mg/m^2 ve ardından 7 günlük dinlenme süresi) ve sisplatin (her 3 haftada bir, 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 80 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Toplam 156 hasta 5-FU (her 3 haftada bir, 1. ve 5. günlerde sürekli infüzyon şeklinde, günde 800 mg/m^2) ve sisplatin (her 3 haftada bir, 1. günde 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde, 80 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın primer amacı karşılanmıştır, XELODA'nın sisplatin ile kombine kullanımında her bir protokol analizindeki progresyonsuz sağkalım, en az 5-FU'nun sisplatin ile kombine kullanımındaki kadardır. Sağkalım (Toplam sağkalım) süresinin sonuçları, progresyonsuz sağkalımın sonuçları ile benzerdir (Aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo 8 Yeterlilik analizleri için anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Populasyonu, Çalışma ML17032)

	Ortalama (aylar) (%95 GA)		
Parametre	**XELODA/Sisplatin (N=139)**	**5-FU/Sisplatin (N=137)**	**Risk Oranı (%95 GA)***
Progresyonsuz sağkalım	5.6 (4.9, 7.3)	5.0 (4.2, 6.3)	0.81 (0.63, 1.04)
Sağkalım süresi	10.5 (9.3, 11.2)	9.3 (7.4, 10.6)	0.85 (0.64, 1.13)*

***** Siklooksijenaz (Cox) orantılı modelde ayarsız tedavi etkisi

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Genel Özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra kapesitabin hızlı ve yaygın olarak emilir ve bunu 5'-deoksi-5-florositidin (5'-DFCR) ve 5'-deoksi-5-floroüridin (5'DFUR) metabolitlerine yoğun bir dönüşüm izler. Gıda ile birlikte alınması kapesitabinin emilim hızını azaltsa da 5'-DFUR'nin ve 5-FU'nun EAA'sına etkisi çok azdır. 14. günde yemekten sonra 1250 mg/m^2 doz uygulandığında, kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL'ın doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}, mg/mL cinsinden), sırasıyla 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 ve 5.46 olmuştur. Doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı (T_{maks}, saat cinsinden) 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 ve 3.34 dük. $EAA_{0\text{-sonsuz}}$ değerleri ise, µg.s/mL cinsinden 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 ve 36.3 olmuştur.

Dağılım:

Proteine bağlanma:

İn vitro insan plazma çalışmalarında, kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR ve 5-FU'nun başlıca albümin olmak üzere, plazma proteinlerine sırasıyla %54, %10, %62 ve %10 oranlarında bağlandıkları saptanmıştır.

Metabolizma:

Kapesitabin önce hepatik karboksilesteraz ile 5'-DFCR'ye metabolize olur; bu madde ise daha sonra, başlıca karaciğer ve tümör dokularında bulunan sitidin deaminaz ile 5'-DFUR'ye dönüştürülür.

5-FU oluşumu, tercihen tümör bölgesinde, tümörle ilgili anjiyojenik faktör dThdPase ile meydana gelir ve bu sayede sağlıklı vücut dokularının sistemik 5-FU maruziyetini en aza indirir.

5-FU'nun plazmadaki EAA değeri, bir sonraki 5-FU i.v. bolusdan (600 mg/m^2 doz) sonra görülenden 6 ila 22 kez daha düşüktür. Kapesitabin metabolitleri, yalnızca 5-FU'ya ve 5-FU anabolitlerine dönüştükten sonra sitotoksik hale gelir (*Bkz. 5.2. Farmakodinamik Özellikleri*).

5-FU, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aracılığıyla daha da katabolize edilerek, hız kısıtlayıcı bir şekilde inaktif metabolitleri olan dihidro-5-florourasil (FUH_2), 5-floro-üreidopropiyonik asit (FUPA) ve α-floro-β-alanine (FBAL) dönüşür.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı-ömrü ($t_{½}$ - saat cinsinden), kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL için sırasıyla 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 ve 3.23 olarak belirlenmiştir. Kapesitabinin farmakokinetiği 502 - 3514 mg/m^2/gün doz aralığında değerlendirilmiştir. 1. ve 14. günlerde ölçülen kapesitabin parametreleri 5'-DFCR ve 5'-DFUR benzer bulunmuştur. 5-FU'nun EAA'nı, 14. günde %30-35 daha yüksek bulunmuş, ancak sonra da artış göstermemiştir (22. gün). Terapötik dozlarda kapesitabinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği, 5-FU dışında, dozla orantılıdır.

Oral uygulamadan sonra kapesitabin metabolitleri esasen idrarla atılırlar. Uygulanan kapesitabin dozu metabolitlerinin büyük kısmı (%95.5) idrarda bulunur. Feçesle atılım minimaldir (%2.6). İdrar ile atılan majör metabolit FBAL'dir ve uygulanan dozun %57'sini temsil eder. Alınan dozun %3 civarı, idrarda değişmemiş ilaç olarak atılmaktadır.

Kombinasyon tedavisi:

XELODA'nın gerek dosetaksel gerekse paklitaksel farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin ve bu iki ilacın XELODA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği faz I çalışmalarında, XELODA'nın dosetaksel ya da paklitaksel farmakokinetiği (C_{maks} ve EAA) üzerinde etkisinin olmadığı ve dosetaksel ya da paklitakselin de 5'-DFUR (kapesitabinin en önemli metaboliti) farmakokinetiği üzerinde etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Kolorektal kanserli 505 hasta üzerinde, günde iki kez 1250 mg/m^2 dozda XELODA tedavisi sonrası yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, cinsiyet, başlangıç döneminde karaciğer metastazlarının olması ya da olmaması, Karnofsky Performans Statüsü, total bilirubin, serum albümini, AST ve ALT'nin, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL farmakokinetikleri üzerinde istatistik anlamlılık taşıyan bir etkisi bulunmadığı ortaya çıkmıştır.

Karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer metastazları nedeniyle hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan kanser hastalarında, kapesitabinin biyoaktivasyonu ve farmakokinetikleri üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki gözlenmemiştir (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel doz talimatları*). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara yönelik farmakokinetik veriler bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Hafif - ağır böbrek yetmezliği olan kanser hastaları üzerinde yapılan bir farmakokinetik çalışmaya göre, kreatinin klerensinin bozunmamış ilaç ve 5-FU farmakokinetiği üzerinde etkisi olduğuna yönelik veri bulunmamaktadır. Kreatinin klerensinin 5'-DFUR ve FBAL'nin sistemik maruziyetini etkilediği bulunmuştur (kreatinin klerensi %50 azaldığında 5'-DFUR ve FBAL'nin, EAA değerlerinde sırasıyla %35 ve %114 artış). FBAL antiproliferatif etkisi olmayan bir metabolittir. 5'-DFUR, 5-FU'nun direkt öncüsüdür (*Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel doz talimatları*).

Yaşlılar:

Geniş bir yaş aralığındaki (27 ile 86 yaş) hastaları kapsayan ve 65 yaş ve üzerindeki 234 hastayı içeren (%46) bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşın 5'-DFUR ve 5-FU farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamıştır. FBAL'nin EAA değeri yaşla birlikte artmıştır (yaşta %20'lik bir artış, FBAL'ın EAA'nında %15'lik artış ile sonuçlanır). Bu artışın, böbrek fonksiyonlarındaki değişime bağlı olması olasıdır *(Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; Özel doz talimatları ve 5.2. Farmakokinetik Özellikleri; Özel popülasyonlarda farmakokinetik/Böbrek yetmezliği olan hastalar).*

Irk:

Beyaz ırktan 455 hasta (%90.1), siyah ırktan 22 hasta (%4.4) ve diğer ırk veya etnikten 22 hasta ile yapılan populasyon farmakokineği analizlerinde, siyah ırk hastalarındaki XELODA farmakokinetik sonuçları beyaz ırk hastalarının sonuçlarından farklı olmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geçerli değil.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet çekirdeği: Anhidröz laktoz, kroskarmeloz sodyum, hipromelloz, mikrokristal selüloz, magnezyum stearat
Film kaplama: Opadry® Light Peach, titanyum dioksit, demir oksit sarı, demir oksit kırmızı, talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

XELODA 150 mg, 60 film kaplı tablet, blisterde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.
Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı No: 17/A
34398 Maslak-İstanbul
Tel : (0 212) 366 90 00
Faks : (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

111/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.02.2002
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ