

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELTABİN® 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kapesitabin 500 mg

Her bir film kaplı tablet 500 mg kapesitabin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidroz 25,47 mg

Kroskarmeloz sodyum 31.46 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafında "500" basılı ve diğer tarafı düz; şeftali renkli, oblong şeklinde, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

XELTABİN® lokal olarak 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.

Kolon, kolorektal kanser

Erken evre opere edilmiş evre III, lenf nodu metastazı bulunan kolon kanserli hastaların adjuvant tedavisinde okzaliptatinle kombine olarak kullanımı endikedir.

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

XELTABİN® yalnızca antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda deneyimli yetkin bir hekim tarafından reçete edilmeli ve tüm hastalar tedavinin özellikle ilk siklusu boyunca yakından izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Monoterapi*Kolon, kolorektal ve meme kanseri*

Önerilen XELTABİN® monoterapi dozu, 2 hafta boyunca günde iki kez uygulanan 1250 mg/m² (sabah ve akşam; toplam 2500 mg/m² günlük doza eşdeğer) ve bunu izleyen 7 günlük dinlenme dönemidir.

Kombinasyon tedavisi*Meme kanseri*

Önerilen XELTABİN® başlangıç dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 1250 mg/m²'dir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izler; yanı sıra her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 75 mg/m² dosetaksel verilir.

XELTABİN® - dosetaksel kombinasyonu verilen hastalarda dosetaksel uygulamasından önce, dosetaksel uygulama bilgileri doğrultusunda deksametazon gibi oral kortikosteroidle premedikasyon uygulanmalıdır.

Kolon, kolorektal ve mide kanseri

Kombinasyon tedavisinde, önerilen XELTABİN® başlangıç dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 800 ila 1000 mg/m²'ye düşürülmelidir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izlemelidir veya devamlı uygulanacaksa günde iki kere 625 mg/m² kullanılmalıdır (daha fazla bilgi için Klinik/Etkinlik çalışmaları bölümüne bakınız). Kombinasyon rejimine biyolojik ajanların dahil edilmesinin XELTABİN®'in başlangıç dozuna hiçbir etkisi yoktur. Evre III kolon kanserli hastalar için adjuvan tedavi olarak toplam 6 ay kullanılması tavsiye edilir.

XELTABİN® ve sisplatin veya oksaliplatin kombinasyonu alan hastalara sisplatin ve oksaliplatin uygulanmadan önce, sisplatin ve oksaliplatin ürün bilgisine göre yeterli hidrasyon ve kusmanın önlenmesini sağlamak için premedikasyon başlatılmalıdır.

XELTABİN® dozu vücut yüzey alanına göre aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır. Aşağıdaki tablolar, XELTABİN®'in ya 1250 mg/m² ya da 1000 mg/m² için standart ve azaltılmış doz hesaplamaları örneklerini gösterir (bkz."Tedavi sırasında doz ayarlaması").

Tablo 1: Vücut Yüzey Alanına Göre Standart ve Azaltılmış XELTABİN® 1250 mg/m² 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 alınacak doz (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 XELTABİN® 1000 mg/m² 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

XELTABİN® 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 (örn. alopesi, tat alma bozukluğu, tırnaklarda şekil değişikliği v.b.) kararına varılırsa, tedaviye doz azaltılmadan veya kesilmeden aynı dozda devam edilebilir.

1. derece olaylarda doz modifikasyonları önerilmemektedir. Eğer 2 veya 3. derece advers etki oluşursa XELTABİN® tedavisi durdurulmalıdır. Eğer advers etki çözülürse veya yoğunluğu 1. dereceye gerilerse, XELTABİN® tedavisi tam doz ile veya aşağıda verilen bilgilere göre yeniden başlayabilir (Tablo 3). Eğer 4. derece advers etki oluşursa, tedavi kesilmeli veya olay çözümlene veya 1.dereceye gerileyene kadar durdurulmalıdır; tedavi daha sonra orijinal dozun % 50'si ile yeniden başlayabilir. XELTABİN® tedavisi gören hastalar, orta veya ağır şiddette toksisite görüldüğünde, tedavinin durdurulması gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir. Toksikite nedeniyle alınamayan XELTABİN® dozları yeniden verilmemelidir.

Hematoloji: Başlangıç dönemindeki nötrofil sayımları $< 1.5 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayımları $< 100 \times 10^9/L$ olan hastalar, XELTABİN® ile tedavi edilmemelidir. Eğer tedavi siklusu sırasında, 3 veya 4. derece hematolojik toksisiteye işaret eden beklenmeyen bir laboratuvar sonucu elde edilirse XELTABİN® tedavisi kesilmelidir.

XELTABİN®'e bağlı toksisite sonrasında önerilen doz uyarlamaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3: XELTABİN® Doz Azaltımı Şeması

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

* El-ayak sendromu ve hiperbilirubinemi (bkz. bölüm 4.4.) 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. bölüm 4.4.).

Genel Kombinasyon Terapisi

XELTABİN®, 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 XELTABİN® 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 XELTABİN®'e bağlı olmadığına karar verirse, XELTABİN®'e devam edilmelidir ve diğer ajanların dozları uygun reçete bilgisine göre ayarlanmalıdır.

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

Bu tavsiye tüm endikasyonlar ve tüm özel popülasyonlar için geçerlidir.

Uygulama şekli:

Standart doz

XELTABİN® tabletler yemekten sonraki 30 dakika içinde su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması önerisi yapabilmek için mevcut güvenilirlik ve etkililik verileri yeterli değildir. Siroz veya hepatite bağlı karaciğer yetmezliği ile ilgili bilgi yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Başlangıç döneminde orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk [Cockroft ve Gault]), başlangıç dozunun (1250 mg/m²) % 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 2, 3 veya 4.derece 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. bölüm 5.2.). Eğer tedavi sırasında, hesaplanan kreatinin klerensi 30 mL/dk’nın altına düşerse, XELTABİN®’e 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:

XELTABİN®’in çocuklardaki etkililik ve güvenilirliği incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

XELTABİN® monoterapi için başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak tedaviye bağlı ağır 3 veya 4. derece advers olaylar, 80 yaş ve üzerindeki hastalarda, daha genç hastalara kıyasla daha sık olmuştur.

XELTABİN® diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece advers ilaç reaksiyonları (AİR) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR’ler yaşlı hastalarda (≥ 65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. Yaşlı hastaların dikkatle izlenmesi önerilir.

Dosetaksel ile kombinasyonda: 60 yaş ve üzerindeki hastalarda, tedaviye bağlı 3 veya 4. derece advers olaylar ve tedaviye bağlı ciddi advers olayların insidansında artış gözlenmiştir. XELTABİN®-dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen 60 yaş ve üzerindeki hastalar için, XELTABİN® başlangıç dozunun % 25 azaltılması (günde iki kez 950 mg/m²) önerilir. Doz hesaplamaları için Tablo 2’ye bakınız.

İrinotekan ile kombinasyonda: 65 yaş veya üzeri hastalar için XELTABİN®’in başlangıç dozunun günde iki defa 800 mg/m²’ye azaltılması tavsiye edilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

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

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

XELTABİN® , sorivudin veya kimyasal olarak ilişkili analogları (örn., brivudin gibi) ile birlikte eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

XELTABİN® 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.

Özel kullanım uyarıları

Diyare:

XELTABİN® , 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. (NCIC CTC) (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) 2. derece diyare, dışkının 4-6 dışkı/gün veya gece artması, 3.derece diyare, dışkının 7-9 dışkı/gün veya gece artması veya tutulamaması ve malabsorpsiyon olarak tanımlanabilir. 4. derece diyare, dışkı/günün ≥ 10 artması veya parlak kanlı diyaredir veya parenteral destek ihtiyacı duyulmasıdır. Gerekğinde doz azaltılması yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Dehidratasyon:

Dehidratasyon başladığı anda önlenmeli ya da düzeltilmelidir. Anoreksi, asteni, bulantı, kusma ya da diyaresi olan hastalar hızla dehidrate olabilirler. Özellikle daha önce böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunan hastalarda ya da XELTABİN®'in nefrotoksik ilaçlar ile eş zamanlı verildiği durumlarda, dehidratasyon akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. 2. derece (ya da daha yüksek) dehidratasyon ortaya çıktığında, XELTABİN® tedavisine derhal ara verilmeli ve dehidratasyon düzeltilmelidir. Hasta rehydrate edilinceye ve dehidratasyona zemin hazırlayan neden düzeltilinceye ya da kontrol altına alınıncaya değin, tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Gerekğinde aktive edici istenmeyen olaya yönelik, uygulanan doz modifikasyonları uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

El-ayak sendromu

XELTABİN® , kütanöz bir toksisite olan el-ayak sendromunu (palmar-plantar eritrodisestezi veya kemoterapiyle indüklenen akral eritem) yol açabilir. Metastatik koşullarda XELTABİN® monoterapisi gören hastalarda, başlangıca kadar geçen medyan süre 79 gün (aralık: 11-360 gün) ve reaksiyon şiddeti 1-3. derece arasında olmuştur. 1. derece 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. 2. derece el ve ayak sendromu, el ve/veya ayaklarda ağrılı eritem ve şişmeler ve/veya hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir rahatsızlık hissidir. 3. derece el ve ayak sendromu, el ve/veya ayaklarda nemli deskuamasyon, ülserasyon, bül oluşumu ve şiddetli ağrı ya da hastanın çalışmamasına veya günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememesine yol açan şiddetli bir rahatsızlık hissidir. 2 ya da 3. derece el ve ayak sendromu ortaya çıktığında, bu durum iyileşinceye ya da 1. dereceye gerileyinceye kadar, XELTABİN® tedavisine ara verilmelidir. 3. derece el ve ayak sendromu sonrasında, izleyen XELTABİN® dozları azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.). XELTABİN® 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.

Kardiyotoksisite

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

Hipo veya hiperkalsemi:

XELTABİN® tedavisi sırasında hipo veya hiperkalsemi bildirilmiştir. Önceden hipo veya hiperkalsemisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

Santral veya periferik sinir sistemi hastalıkları:

Santral veya periferik sinir sistemi hastalığı (beyin metastazı, nöropati) olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

Diabetes mellitus veya elektrolit dengesizliği:

XELTABİN® tedavisi sırasında kötüleşebileceklerinden diabetes mellitus veya elektrolit dengesizliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kumarin antikoagülanlar

Bir ilaç etkileşim çalışmasında, tek doz varfarin uygulamasından sonra, S-varfarinin ortalama EAA değerinde belirgin bir artış (% 57) meydana gelmiştir. Bu sonuçlar, sitokrom P450 2C9 izoenzim sisteminin kapesitabin tarafından inhibisyonuna bağlı bir etkileşimin varlığını düşündürmektedir. XELTABİN® ile eş zamanlı olarak oral kumarin türevi antikoagülan alan hastalar, antikoagülan yanıt (protrombin zamanı ya da INR) yönünden yakından izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda uyarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği:

XELTABİN®'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkililik ve güvenlilik çalışmasının olmamasından dolayı, metastaz bulunup bulunmamasından bağımsız olarak düşük veya orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda XELTABİN® kullanımı dikkatlice izlenmelidir.

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

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-50 mL/dk), genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 3 veya 4. derece yan etkiler daha çok meydana gelir (bkz. bölüm 4.2. ve 4.3.).

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği

5-FU ile ilgili beklenmedik şiddetli toksisite (örn. stomatit, diyare, nötropeni ve nörotoksosite) nadiren 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. Bilinen DPD eksikliği olan hastalar XELTABİN® ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Oftalmolojik komplikasyonlar

Hastalar özellikle önceden gelen göz bozukluğu hikayeleri de varsa, keratit ve kornea bozuklukları gibi oftalmolojik komplikasyonlar açısından dikkatlice izlenmelidir. Göz bozukluklarının tedavisi klinik olarak uygun görüldüğü şekilde başlatılmalıdır.

Ciddi deri reaksiyonları:

XELTABİN®, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Tedavi sırasında ciddi bir deri reaksiyonu gözlemlenen hastalarda XELTABİN® kullanımı kalıcı olarak durdurulmalıdır.

Genel

XELTABİN® 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. bölüm 4.2.).

Bu tıbbi ürün yardımcı madde olarak anhidroz laktoz içerdiği için, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kumarin türevi antikoagülanlar:

Varfarin ve fenprokumon gibi kumarin türevi antikoagülanlar ile eş zamanlı olarak kapesitabin alan hastalarda koagülasyon parametrelerinde bozulmalar ve/veya kanama bildirilmiştir. Bu olaylar kapesitabin tedavisinin başlatılmasını izleyen birkaç gün içerisinde ve birkaç aya kadar; az sayıda olguda ise, kapesitabin kesildikten sonraki bir ay içerisinde ortaya çıkmıştır. Bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, tek doz 20 mg varfarinden sonra, kapesitabin tedavisi S-varfarinin EAA (Eğri Altı Alanı) 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. XELTABİN® 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 ayarlanmalıdır.

Sitokrom P-450 2C9 substratları:

Sitokrom P450 2C9 izoenzimi tarafından metabolize edildiği bilinen diğer ilaçlar ile kapesitabin arasında ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. XELTABİN® bu tür ilaçlarla (örn.: fenitoin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:

Kapesitabin 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*). XELTABİN® ile eş zamanlı olarak fenitoin alan hastalar, yüksek fenitoin plazma konsantrasyonları yönünden düzenli olarak izlenmelidir.

İlaç-gıda etkileşimi:

Bütün klinik araştırmalarda, hastalar kapesitabini yemekten 30 dakika sonra almıştır. Bilinen güvenilirlik ve etkinlik verileri besinlerle birlikte uygulama ile edinilen veriler olduğu için, XELTABİN®'in besinlerle birlikte alınması önerilmektedir.

Antasit:

Kanser hastalarında alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit içeren bir antiasidin, kapesitabin 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 (LV) (folinik asit):

Kapesitabin ve folinik asit ile yapılan kombinasyon çalışması, folinik asidin kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine majör bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, folinik asidin kapesitabinin farmakodinamiği üzerine etkisi vardır ve folinik asit tarafından toksisitesi artabilir: XELTABİN®'in tek başına maksimum tolere edilen dozu (MTD), aralıklı dozlama yapıldığında 3000 mg/m²/gün iken XELTABİN folinik asit ile (30 mg günde iki defa oral) kombine edildiğinde 2000 mg/m²/gün'dür.

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. Bu nedenle XELTABİN®, sorivudin ya da kimyasal yönden ilişkili olduğu brivudin gibi analogları ile birlikte aynı zamanda verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3.). Sorivudin ya da kimyasal yönden ilişkili olduğu brivudin gibi analoglarıyla tedavinin bitimi ile XELTABİN® tedavisinin başlangıcı arasında en az 4 haftalık bir bekleme periyodu olmalıdır.

Radyoterapi

XELTABİN®, tek başına aralıklı dozlama şeklinde kullanıldığında maksimum tolere edilebilir dozu (MTD) günde 3000 mg/m² iken, rektal kanser için radyoterapi ile kombine edildiği durumlarda, devamlı veya günlük olarak Pazartesi'den Cuma'ya 6 haftalık radyoterapi kürü olarak kullanıldığında günde 2000 mg/m²'dir.

Okzaliplatin:

Bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmaksızın, kapesitabin ve okzaliplatin kombinasyonu uygulandığında kapesitabin veya metabolitlerine, serbest platin veya toplam platine maruziyette klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Bevasizumab:

Bevasizumabın, kapesitabin veya metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Kapesitabin 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 3 veya 4. derece gastrointestinal advers olay oranı daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2.). Kapesitabin diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece AİR'ler ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'ler yaşlı hastalarda (≥ 65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. Kapesitabin artı dosetaksel kombinasyon tedavisi gören 60 yaş ve üzeri hastaların güvenlilik verilerinin analizi; tedaviyle ilgili 3 ve 4. derece 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 XELTABİN® uygulandığında dikkatli olmalıdır. 5-FU ile görüldüğü gibi, tedaviyle ilgili 3 veya 4. derece advers olayların görülme oranı orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (kreatinin klerensi: 30-50 mL/dk) (bkz. bölüm 4.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar, XELTABİN® uygulandığında dikkatle izlenmelidir. Karaciğer metastazlarına veya şiddetli karaciğer yetmezliğine bağlı olmayan karaciğer yetmezliğinin XELTABİN®'in atılması üzerindeki etkileri bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.2. ve 4.2.).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

XELTABİN®'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır. XELTABİN® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Doğurgan kadınlar XELTABİN® tedavisi sırasında gebelikten kaçınmalarının gereği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

XELTABİN®'in fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Kadınlardan çocuk doğurma potansiyeli bulunanlar ve erkekler, çalışma süresince ve çalışmanın sonundaki makul bir süre için kabul edilebilir bir doğum kontrol metodu kullanmayı kabul etmeleri halinde kapesitabinin ana çalışmalarına katılmışlardır. Hayvan çalışmalarında fertilite üzerine etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3.).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XELTABİN®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde, küçük ya da orta dereceli etkileri vardır. XELTABİN® sersemlik, yorgunluk ve bulantıya sebep olabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

Kapesitabinin genel güvenlilik profili, monoterapi şeklinde kapesitabin tedavisi alan veya çok sayıda endikasyon için farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon şeklinde kapesitabin alan 3000'den fazla hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Metastatik meme kanseri, metastatik kolorektal kanser ve adjuvan kolon kanseri olan popülasyonlarda kapesitabin monoterapisinin güvenlilik profilleri benzerdir. Çalışma tasarımları ve önemli etkililik bulguları dahil, önemli çalışmaların detayları için bölüm 5.1.'e bakınız.

En yaygın bildirilen ve/veya klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler); gastrointestinal hastalıklar (özellikle ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, stomatit), el ve ayak sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi), yorgunluk, asteni, anoreksi, kardiyotoksosite, daha önce kısıtlı böbrek fonksiyonu olanlarda böbrek disfonksiyonunun artması ve tromboz/emboli olmuştur.

b. Advers reaksiyonların tablo şeklinde özeti

Araştırmacı tarafından kapesitabin uygulaması ile muhtemelen, olasılıkla veya uzaktan ilişkili kabul edilen AİR'ler, tek ajan olarak verilen kapesitabin için Tablo 4'te ve çok sayıda endikasyonda farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde verilen kapesitabin için Tablo 5'te sunulmaktadır. Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden

hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, AİR'ler azalan önem sırasında sunulmaktadır.

Kapesitabin Monoterapisi:

Tablo 4'te; 1900'den fazla hastayı içeren üç önemli çalışmadan (çalışma M66001, SO14695 ve SO14796) sağlanan güvenilirlik verilerinin toplu bir analizine dayalı olarak, kapesitabin monoterapisinin kullanımı ile ilişkili AİR'ler listelenmektedir. AİR'ler, toplu analizden sağlanan genel insidansa göre uygunluk sıklık grubuna eklenmiştir.

Tablo 4: Kapesitabin monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ilişkili AİR'lerin özeti

Vücut Sistemi	Çok Yaygın <i>Tüm dereceler</i>	Yaygın <i>Tüm dereceler</i>	Yaygın Olmayan <i>Şiddetli ve/veya Yaşamı tehdit eden (derece 3-4) veya tıbbi olarak önemli kabul edilenler</i>
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	-	Herpes virüsü enfeksiyonu, Nazofarınjit, solunum enfeksiyonu	Sepsis, İdrar yolu enfeksiyonu, Selülit, Tonsillit, Farenjit, Oral kandidiyaz, Grip, Gastroenterit, Mantar enfeksiyonu, Enfeksiyon, Diş apseleri
Benign, malign ve belirlenememiş neoplazm	-	-	Lipom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	-	Nötropeni, Anemi	Febril nötropeni, Pansitopeni, Granülositopeni, Trombositopeni, Lökopeni, Hemolitik anemi, Uluslararası Normalize Oranda (INR) artış/Protrombin zamanı uzaması
Bağışıklık sistemi hastalıkları	-	-	Aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Dehidrasyon, İştah kaybı, Kilo kaybı	Diyabet, Hipokalemi, İştah bozukluğu, Malnütrisyon, Hipertrigliseridemi
Psikiyatrik hastalıklar	-	Uykusuzluk, Depresyon	Konfüzyonel durum, Panik atak, Deprese duygudurum, Libido azalması
Sinir sistemi hastalıkları	-	Baş ağrısı, Letarji, Baş dönmesi, Parestezi, Tat alma duyusunda değişiklik	Afazi, Bellek bozukluğu, Ataksi, Senkop, Denge bozukluğu, Duyusal bozukluk, Periferik nöropati
Göz hastalıkları	-	Lakrimasyonda artış, Konjunktivit, Göz iritasyonu	Görme keskinliğinde azalma, Çift görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları	-	-	Vertigo, Kulak ağrısı

Kalp hastalıkları	-	-	Kararsız angina, Angina pectoris, Miyokard iskemisi, Atriyal fibrilasyon, Aritmi, Taşikardi, Sinus taşikardisi, Çarpıntılar
Vasküler hastalıklar	-	Tromboflebit	Derin ven trombozu, Hipertansiyon, Peteşi, Hipotansiyon, Sıcak basması, Periferik soğukluk
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	-	Dispne, Epitaksis, Öksürük, Rinore	Pulmoner emboli, Pnömotoraks, Hemoptiz, Astım, Efor dispnesi
Gastrointestinal hastalıklar	İshal, Kusma, Bulantı, Stomatit, Karın ağrısı	Gastrointestinal kanama, Kabızlık, Üst karın ağrısı, Dispepsi, Gaz, Ağız kuruluğu	Bağırsak tıkanıklığı, Assit, Enterit, Gastrit, Disfaji, Alt karın ağrısı, Özofajit, Karında rahatsızlık, Gastroözofageal reflü hastalığı, Kolit, Dışkıda kan
Hepato-biliyer hastalıklar	-	Hiperbilirubinemi, Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri	Sarılık
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu	Döküntü, Alopesi, Eritem, Deride kuruluk, Kaşıntı, Deride aşırı pigmentasyon, Maküler döküntü, Deri deskuamasyonu, Dermatit, Pigmentasyon hastalığı, Tırnak bozukluğu	Bül Deri ülseri, Döküntü, Ürtiker, Işığa duyarlılık reaksiyonu, Palmar eritem, Yüzde şişme, Purpura, Radyasyon recall sendromu
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları	-	Ekstremitede ağrı, Sırt ağrısı, Artralji	Eklemlerde şişme, Kemik ağrısı, Yüz ağrısı, Kas iskelet sertliği, Kas zayıflığı
Böbrek ve idrar hastalıkları	-	-	Hidronefroz, İdrar kaçırma, Hematüri, Noktüri, Kan kreatinin düzeyinde artış
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	-	-	Vajinal kanama
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Yorgunluk, Asteni	Pireksi, Periferik ödem, Halsizlik/Kırıklık, Göğüs ağrısı	Ödem, Üşüme, Grip benzeri hastalık, Rigor, Vücut sıcaklığında artış
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	-	-	Doz aşımı

Kombinasyon tedavisinde kapesitabin:

Tablo 5'te; 3000'den fazla hastadan elde edilen güvenilirlik verilerine dayalı olarak, kapesitabinin çok sayıda endikasyonda farklı kemoterapi rejimleri ile kombinasyon halinde kullanılmasıyla ilişkili AİR'ler listelenmektedir. AİR'ler, majör klinik çalışmalardan herhangi birinde görülen en yüksek insidansa göre uygun sıklık grubuna (Çok yaygın veya Yaygın) eklenmiştir ve yalnızca, kapesitabin monoterapisinde görülenlere **ek olarak** meydana gelmeleri veya kapesitabin monoterapisine kıyasla **daha yüksek sıklık grubunda** görülmeleri durumunda eklenmiştir (bkz. Tablo 4). Kombinasyon tedavisinde kapesitabin için bildirilen yaygın olmayan AİR'ler, kapesitabin monoterapi için bildirilen veya kombinasyon ajanıyla monoterapi için bildirilen AİR'lerle tutarlıdır (literatürde ve/veya ilgili kısa ürün bilgilerinde).

AİR'lerden bazıları, kombinasyon ajanıyla yaygın görülen reaksiyonlardır (örn. dosetaksel veya oksaliptatin ile periferik duysal nöropati, bevasizumab ile görülen hipertansiyon); bununla birlikte, kapesitabin tedavisiyle alevlenme olduğu göz ardı edilemez.

Tablo 5: Kombinasyon tedavisinde kapesitabin ile tedavi edilen hastalarda bildirilen, kapesitabin monoterapiyle görülenlere ek olarak veya kapesitabin monoterapisine kıyasla daha yüksek sıklık grubunda görülen ilişkili AİR'lerin özeti

Vücut Sistemi	Çok Yaygın Tüm dereceler	Yaygın Tüm dereceler
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	-	<i>Herpes zoster</i> , İdrar yolu enfeksiyonu, Oral kandidiyaz, Üst solunum yolu enfeksiyonu, Rinit, Grip, ⁺ Enfeksiyon, Oral herpes
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	⁺ Nötropeni, ⁺ Lökopeni, ⁺ Anemi, ⁺ Nötropenik ateş, Trombositopeni	Kemik iliği depresyonu, ⁺ Febril, Nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	-	Aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması	Hipokalemi, Hiponatremi, Hipomagnezemi, Hipokalsemi, Hiperglisemi
Psikiyatrik hastalıklar	-	Uyku bozukluğu, Anksiyete
Sinir sistemi hastalıkları	Tat alma bozukluğu, Parestezi ve disestezi, Periferik nöropati, Periferik duysal nöropati, Tat alma duyusunda değişiklik, Baş ağrısı	Nörotoksisite, Tremor, Nevralji, Aşırı duyarlılık reaksiyonu, Hipoestezi
Göz hastalıkları	Lakrimasyonda artış	Görme bozuklukları, Göz kuruluğu, Göz ağrısı, Görme kaybı, Bulanık görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları	-	Kulak çınlaması, Hipoakuzi
Kalp hastalıkları	-	Atriyal fibrilasyon, Kardiyak iskemi/infarktüs
Vasküler hastalıklar	Alt ekstremitede ödem, Hipertansiyon, ⁺ Emboli ve tromboz	Kızarma, Hipotansiyon, Hipertansif kriz, Sıcak basması, Flebit

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	Boğaz ağrısı, Farenks disestezi	Hıçkırık, Farengolarengeal ağrı, Ses kısıklığı
Gastrointestinal hastalıklar	Kabızlık, Dispepsi	Üst gastrointestinal kanama, Ağız ülserleri, Gastrit, Karında şişkinlik, Gastroözofageal reflü hastalığı, Oral ağrı, Disfaji, Rektal kanama, Alt karın ağrısı, Oral disestezi, Oral parestezi, Oral hipoestezi, Karında rahatsızlık
Hepato-biliyer hastalıklar	-	Anormal karaciğer fonksiyonu
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi, Tırnak bozukluğu	Hiperhidroz, Eritematöz döküntü, Ürtiker, Gece terlemeleri
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları	Miyalji, Artralji, Ekstremitede ağrı	Çene ağrısı, Kas spazmları, Çene kilitlenmesi, Kas zayıflığı
Böbrek ve idrar hastalıkları	-	Hematüri, Proteinüri, Renal kreatinin klerensinde azalma, Dizüri
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Pireksi, Güçsüzlük, ⁺ Letarji, Sıcaklık intoleransı	Mukozal inflamasyon, Bacak ağrısı, Ağrı, Üşüme, Göğüs ağrısı, Grip benzeri hastalık, ⁺ Ateş, İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, İnfüzyon bölgesinde ağrı, Enjeksiyon bölgesinde ağrı
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	-	Berenleme

⁺ Her terim için, sıklık sayımında, tüm derecelerden AİR'ler temel alınmıştır. "+" ile işaretlenen terimler için sıklık sayımında derece 3-4 AİR'ler temel alınmıştır. AİR'ler, majör kombinasyon çalışmalarının herhangi birinde görülen en yüksek insidansa göre eklenmiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyimler

Tablo 6: Pazarlama sonrası dönemde kapesitabin için raporlanan olayların özeti

Vücut sistemi	Seyrek	Çok seyrek
Göz hastalıkları	Gözyaşı kanalı darlığı, kornea hastalıkları, keratit, benekli keratit	
Kalp hastalıkları	Ventriküler fibrilasyon, QT uzaması, Torsade de pointes, bradikardi, Vazospazm	
Hepato-biliyer hastalıklar	Karaciğer yetmezliği, kolestatik hepatit	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Deride lupus eritematozus	Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4.)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Dehidrasyona sekonder olarak akut böbrek yetmezliği
-----------------------------------	-----------------------------------------------------

Aşağıdaki ilave ciddi advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası maruz kalma döneminde belirlenmiştir:

- Çok seyrek: lakrimal kanal stenozu
- Çok seyrek: klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası maruz kalma dönemi sırasında karaciğer yetmezliği ve kolestatik hepatit bildirilmiştir.
- Çok seyrek: ventriküler fibrilasyon, QT uzaması, torsade de pointes ve bradikardi

c. Belli advers reaksiyonların tanımı

El ve ayak sendromu (EAS) (bkz. bölüm 4.4.):

Kapesitabin monoterapisi çalışmalarında (kolon kanserinde adjuvan tedaviyi, metastatik kolorektal kanser tedavisini ve meme kanseri tedavisini içerir) 3 haftada bir, 1. ila 14. günlerde günde iki kez 1250 mg/m²'lik kapesitabin dozu için tüm derecelerden EAS % 53 ila % 60 sıklığında gözlenmiş ve bu sıklık, metastatik meme kanserinin tedavisi için kapesitabin/dosetaksel kolunda % 63 olmuştur. Kapesitabin kombinasyon tedavisinde, 3 haftada bir 1. ila 14. günlerde günde iki kez 1000 mg/m² kapesitabin dozu için tüm derecelerden EAS % 22 ila % 30 sıklığında gözlenmiştir.

Kapesitabin monoterapisi veya çok sayıda endikasyon (kolon kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri ve meme kanseri) için farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde kapesitabin tedavisi uygulanan 4700'den fazla hastaya ilişkin verilerin elde edildiği 14 klinik çalışmanın bir meta-analizi, kapesitabin tedavisine başlandıktan medyan 239 gün [% 95 GA 201, 288] sonra 2066 (% 43) hastada EAS (tüm derecelerden) oluştuğunu göstermiştir. Birlikte ele alınan tüm çalışmalarda, aşağıdaki eş değişkenler EAS gelişimi açısından yüksek bir riskle istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir: kapesitabin başlangıç dozunun (gram) artırılması, kümülatif kapesitabin dozunun azaltılması (0,1*kg), ilk altı haftada göreceli doz yoğunluğunu artırılması, çalışma tedavisi süresinin (hafta) artırılması, artan yaş (10 yıllık artışlarla), kadın cinsiyet ve başlangıçta iyi düzeyde ECOG performans durumu (0'a karşı ≥ 1).

İshal (bkz. bölüm 4.4.):

XELTABİN[®], hastaların yaklaşık % 50'sinde gözlenen ishalin oluşmasına yol açabilir.

Kapesitabin ile tedavi edilen 4700'den fazla hastanın yer aldığı 14 klinik çalışmanın meta-analizine ait sonuçlar birlikte ele alındığında tüm çalışmalarda aşağıdaki eş değişkenlerin ishal oluşumu açısından yüksek bir riskle istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir: kapesitabin başlangıç dozunun (gram) artırılması, çalışma tedavisi süresinin (hafta) artırılması, artan yaş (10 yıllık artışlarla) ve kadın cinsiyet. Aşağıdaki eş değişkenler, ishal oluşumu açısından düşük bir riskle istatistiksel anlamlı ilişki göstermiştir: kümülatif kapesitabin dozunun artırılması (0.1 *kg) ve ilk altı haftada göreceli doz yoğunluğunu artırılması.

Kardiyotoksisite (bkz. bölüm 4.4.):

Tablo 4 ve 5'te açıklanan AİR'lere ek olarak, insidansı % 0.1'den az olan aşağıdaki AİR'ler, 949 hastayı kapsayan 7 klinik çalışmaya (metastatik kolorektal kanserde ve metastatik meme kanserinde 2 faz III ve 5 faz II klinik çalışma) ait klinik güvenilirlik verilerinin toplu bir analizi temelinde, kapesitabin monoterapisinin kullanılmasıyla ilişkili olmuştur: kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, ani ölüm ve ventriküler ekstrasistoller.

Ensefalopati:

Tablo 4 ve 5'te açıklanan AİR'lere ek olarak ve yukarıda belirtilen 7 klinik çalışmanın klinik güvenilirlik verilerine ilişkin toplu analiz temelinde, % 0.1'den düşük bir insidansla ensefalopati, kapesitabin monoterapisinin kullanılmasıyla ilişkili olmuştur.

d. Özel popülasyonlar

Yaşlı hastalar (bkz. bölüm 4.2.):

Kapesitabin monoterapisiyle tedavi edilen ≥ 60 yaşındaki hastalara ait güvenilirlik verilerinin bir analizi ve kapesitabin artı dosetaksel kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların bir analizi, < 60 yaşındaki hastalara kıyasla tedavi ile ilişkili derece 3 ve 4 advers reaksiyonların ve tedavi ile ilişkili ciddi advers reaksiyonların insidansında bir artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 60 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında, kapesitabin artı dosetaksel ile tedavi edilen ≥ 60 yaşındaki daha fazla hasta advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi erken dönemde bırakmıştır.

Kapesitabin ile tedavi edilen 4700'den fazla hastadan verilerin sağlandığı 14 klinik çalışmaya ilişkin bir meta-analizin sonuçları birlikte ele alındığında, tüm çalışmalarda, artan yaşın (10 yıllık artışlarla) EAS ve ishal oluşumu açısından yüksek bir riskle ve nötropeni oluşumu açısından düşük bir riskle istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

Cinsiyet:

Kapesitabin ile tedavi edilen 4700'den fazla hastadan verilerin sağlandığı 14 klinik çalışmaya ilişkin bir meta-analizin sonuçları birlikte ele alındığında, tüm çalışmalarda, kadın cinsiyetin EAS ve ishal oluşumu açısından yüksek bir riskle ve nötropeni oluşumu açısından düşük bir riskle istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2):

Kapesitabin monoterapisiyle (kolorektal kanser) tedavi edilen, başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalara ait güvenilirlik verilerinin bir analizi; böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla tedavi ile ilişkili derece 3 ve 4 advers reaksiyonların insidansında bir artış olduğunu göstermiştir (böbrek yetmezliği olmayan hastalarda (n=268) % 36'ya karşı hafif böbrek yetmezliği olanlarda (n=257) % 41 ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda (n=59) % 54) (bkz. bölüm 5.2.). Böbrek fonksiyonu orta düzeyde bozulmuş hastalarda doz azaltma oranı yüksek (% 44) olurken, bu oranlar böbrek yetmezliği olmayan veya hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda % 33 ve % 32 bulunmuştur; tedaviyi erken dönemde bırakma oranlarında da artış görülmüştür (ilk iki siklus sırasında % 21), bu oranlar böbrek yetmezliği olmayan veya hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda % 5 ve % 8 olarak belirlenmiştir.

Şüpheli Advers Reaksiyonların Raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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-florouridin] 5-FU'ya çevirebilmektedir) bulunmaktadır.

Normal hücreler ve tümör hücreleri, 5-FU'yu 5-floro-2-deoksiüridin monofosfata (FdUMP) ve 5-florouridin trifosfata (FUTP) metabolize eder. Bu metabolitler, hücrenin iki farklı mekanizma tarafından zarar görmesine neden olur. İlk olarak FdUMP ve folat kofaktörü, N⁵⁻¹⁰-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

Kolon ve kolorektal kanser

Adjuvan kolon kanserinde kombinasyon terapisi

Evre III (Dukes C) kolon kanseri hastalarında yürütülen çok merkezli, randomize, kontrollü faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, kapesitabinin oksaliplatin ile birlikte (XELOX), kolon

kanserli hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanımını desteklemektedir (NO16968 çalışması). Bu çalışmada, 944 hasta 24 hafta boyunca 3 haftalık sikluslar halinde kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1000 mg/m² ve ardından 1 hafta dinlenme süresi) ile kombine olarak oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik bir infüzyon olarak 130 mg/m²) tedavisine ve 942 hasta bolus 5-FU ve lökovorin tedavisine randomize edilmiştir. ITT (tedavi edilmesi amaçlanan) popülasyonda, primer analizde DFS bakımından, XELOX'un 5-FU/LV'ye göre anlamlı olarak üstün olduğu gösterilmiştir (HR=0.80, % 95 GA=[0.69; 0.93]; p=0.0045). 3 yıllık DFS oranı XELOX için % 71 iken, 5-FU/LV için % 67 olmuştur. Sekonder sonlanım noktası olan rekürrensiz sağkalımın (RFS) analizi, 0.78 risk oranı ile (% 95 GA=[0.67; 0.92]; p=0.0024) XELOX'a karşı 5-FU/LV için bu sonuçları desteklemektedir. XELOX, 0.87 risk oranı ile (% 95 GA=[0.72; 1.05]; p=0.1486) üstün genel sağkalıma doğru bir eğilim, diğer bir deyişle, ölüm riskinde % 13 azalma göstermiştir. 5 yıllık sağkalım XELOX için % 78 iken 5-FU/LV için % 74'dür. Sağlanan etkinlik verisi OS için 59 aylık ve DFS için 57 aylık medyan gözlem süresine dayanmaktadır.

Monoterapi - Metastatik kolorektal kanser

Çok merkezli, randomize, kontrollü iki adet faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler kapesitabinin metastatik kolorektal kanserinde, birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir (SO14695; SO14796). Bu çalışmalarda, 603 hasta kapesitabin ile (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m² ve ardından 1 hafta dinlenme süresi şeklinde 3 haftalık sikluslar) ve 604 hasta da 5-FU ve lökovorin ile (Mayo rejimi: 20 mg/m² lökovorin i.v. ve ardından 425 mg/m² 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 (kapesitabin) karşılık % 16.7 (Mayo rejimi) bulunmuştur (p <0.0002). Progresyona kadar geçen medyan süre, 140 güne (kapesitabin) karşılık 144 gün (Mayo rejimi) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım, 392 güne (kapesitabin) karşılık 391 gündür (Mayo rejimi).

Kombinasyon tedavisi – Birinci basamak kolorektal kanseri tedavisi

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan (NO 16966) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde, kapesitabinin oksaliplatin ve bevasizumab (BV) ile kombinasyon halinde kullanımını desteklemektedir. Çalışma iki bölüm içerir: XELOX veya FOLFOX-4'ü içeren hastaların iki değişik tedavi grubuna randomize edildiği ilk iki kollu bölüm ve onu takip eden XELOX + plasebo (P), FOLFOX-4 + P, XELOX + BV, FOLFOX-4 + BV'yi içeren dört farklı tedavi grubu ile 2x2 faktörlü bölüm. Bu tedavi rejimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7: Çalışma NO 16966 tedavi rejimleri

	Tedavi	Başlangıç dozu	Tedavi şeması
FOLFOX-4 veya FOLFOX-4 + Bevasizumab (BV)	Oksaliplatin Lökovorin 5-Florourasil	85 mg/m ² IV 2 saat 200 mg/m ² IV 2 saat 400 mg/m ² IV bolus 600 mg/m ² IV 22 saat	Oksaliplatin her 2 haftanın 1.günü Lökovorin her 2 haftanın 1. ve 2. günü 5-Florourasil IV bolus/infüzyon her 2 haftanın 1. ve 2. günü
	Plasebo veya Bevasizumab (BV)	5 mg/kg 30-90 dak	FOLFOX-4 öncesi, her iki haftanın birinci günü
XELOX veya XELOX	Oksaliplatin Kapesitabin	130 mg/m ² IV 2 saat 1000 mg/m ² oral günde iki kez	Oksaliplatin her 3 haftanın 1. günü Kapesitabin oral günde iki kez 2 hafta (devamında 1 hafta tedavi bırakılır)

+ Bevasizumab (BV)	Plasebo veya Bevasizumab (BV)	7.5 mg/kg IV 30-90 dak	Her 3 haftanın 1. günü XELOX öncesi
5-Florourasil: IV bolus enjeksiyon lökovorinden hemen sonra			

Hasta popülasyonunda ve tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda, progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından yapılan karşılaştırmada XELOX kullanan kolda FOLFOX-4 kullanan kola eşdeğerlik (non-inferiorite) gösterilmiştir (aşağıdaki tabloya bakınız). Sonuçlar, OS bakımından XELOX'un FOLFOX-4'e eşdeğer olduğunu göstermiştir.

XELOX artı bevasizumabın, FOLFOX-4 artı bevasizumaba karşı bir karşılaştırması, önceden belirlenmiş bir araştırma analiziydi. Bu tedavi alt grubu karşılaştırmasında PFS bakımından FOLFOX-4 artı bevasizumaba kıyasla XELOX artı bevasizumab, benzer idi (risk oranı 1.01 [% 97.5 GA 0.84, 1.22]). Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda primer analizler zamanındaki ortalama izleme, 1.5 yıl idi; aynı zamanda izlemenin ilave 1 yılını takip eden analizlerden elde edilen veriler de aşağıdaki tabloya dahil edilmiştir.

Tablo 8. Primer analiz ve 1 yıllık takip verileri için anahtar yeterlilik sonuçları (Uygun Protokol Popülasyonu ve Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon, Çalışma NO16966)

PRİMER ANALİZ			
XELOX/XELOX+Plasebo/ XELOX+B (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+Plasebo/FOLFOX-4+B (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Popülasyon	Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün)		Risk Oranı (% 97.5 GA)
Parametre: Progresyonsuz sağkalım			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83;1.12)
İLAVE 1 YILLIK İZLEME			
Popülasyon	Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün)		Risk Oranı (% 97.5 GA)
Parametre: Progresyonsuz sağkalım			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

*EPP = seçilebilir hasta popülasyonu; **ITT = tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon

Bir randomize, kontrollü faz III çalışmasından (CAIRO) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci basamak tedavisi için irinotekan ile kombinasyonda 2 haftalığına 3 haftada bir 1000 mg/m²'lik bir başlangıç dozunda kapesitabinin kullanımını destekler. Etkililik, toplam yanıt oranı (ORR), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS bakımından, 5-FU, lökovorin ve irinotekanın (FOLFIRI) pivotal çalışmalarında rapor edilenle benzerdi.

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz II çalışmasının (AIO KRK 0604) bir interim analizinden elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci basamak tedavisi

için irinotekan ve bevasizumab ile kombinasyonda 2 haftalığına 3 haftada bir 800 mg/m²'lik başlangıç dozunda kapesitabinin kullanımını destekler. İrinotekan (XELIRI) ve bevasizumab ile kombine edilmiş kapesitabin ile tedavi için 115 hasta randomize edildi: Kapesitabin (7 günlük bir dinlenme periyoduyla izlenen iki haftalığına günde iki defa 800 mg/m²), irinotekan (3 haftada bir 1. günde 30 dakikalık bir infüzyon olarak 200 mg/m²) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık bir infüzyon olarak 7.5 mg/kg); toplam 118 hasta oksaliplatin artı bevasizumab ile kombine edilmiş kapesitabin ile tedaviye randomize edildi: Kapesitabin (7 günlük bir dinlenme periyoduyla izlenen günde iki defa 1000 mg/m²), oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik bir infüzyon olarak 130 mg/m²) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık bir infüzyon olarak 7.5 mg/kg). Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda 6 ayda progresyonsuz sağkalım, % 74'e (XELOX artı bevasizumab) karşı % 80 (XELIRI artı bevasizumab) idi. Toplam yanıt oranı (tam yanıt artı kısmi yanıt), % 45'e (XELOX artı bevasizumab) karşı % 47 (XELIRI artı bevasizumab) idi.

Kombinasyon Tedavisi – Kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisi

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz III klinik çalışmadan (NO 16967) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde, kapesitabinin oksaliplatin ile kombinasyon halinde kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, önceden birinci basamak tedavisi olarak floropirimidin ile kombinasyon halinde irinotekan tedavi rejimi alan 627 hasta metastatik kolorektal karsinomlu hasta XELOX ya da FOLFOX-4 ile tedaviye randomize edilmiştir. XELOX ve FOLFOX-4'ün (plasebo veya bevasizumab eklemesi olmadan) dozlama takvimi için Tablo 7'ye bakınız. Protokol popülasyonu ve tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonunun progresyonsuz sağkalım derecelerinde, XELOX'un FOLFOX-4'den daha aşağı olmadığı kanıtlanmıştır (aşağıdaki tabloya bakınız). Progresyonsuz sağkalım sonuçları OS sonuçları ile aynıdır. Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda primer analizlerin zamanında ortalama izleme, 2.1 yıl idi; aynı zamanda izlemenin ilave bir 6 ayını takip eden analizlerden elde edilen veriler de, aşağıdaki tabloya dahil edilmiştir.

Tablo 9: Primer analizler ve 6 aylık takip verileri için yeterlilik anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Popülasyonu, Çalışma NO16967) (Uygun Protokol Popülasyonu ve Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon)

PRİMER ANALİZ			
XELOX (EPP*: n=251; ITT**: n=313)		FOLFOX-4 (EPP*: n= 252; ITT**: n=314)	
Popülasyon	Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün)		Risk Oranı (% 95 GA)
Parametre: Progresyonsuz sağkalım			
EPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
İLAVE 6 AYLIK İZLEME			
Popülasyon	Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün)		Risk Oranı (% 95 GA)
Parametre: Progresyonsuz Sağkalım			
EPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parametre: Genel Sağkalım			
EPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*EPP = Uygun protokol popülasyonu; **ITT = tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon

Birinci basamak (çalışma NO16966; başlangıç 2-kollu kısım) ve ikinci basamak tedavisinden (çalışma NO16967) etkinlik verilerinin havuzlanmış bir analizi, bağımsız çalışmalarda elde edildiği gibi, FOLFOX-4'e karşı XELOX'un eşdeğerlik sonuçlarını daha fazla desteklemektedir: 204 güne (FOLFOX-4; 500 hasta) karşı, 193 günlük (XELOX; 508 hasta) bir ortalama progresyonsuz sağkalım ile uygun protokol popülasyonda progresyonsuz sağkalım (risk oranı 1.00 [% 95 GA: 0.88; 1.14]). Sonuçlar, 478 güne (FOLFOX-4) karşı, 468 günlük (XELOX) bir ortalama OS ile OS bakımından XELOX'un FOLFOX-4'e eşdeğer olduğunu belirtmektedir (risk oranı 1.01 [% 95 GA: 0.87; 1.17]).

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, kapesitabinin lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserinde birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 160 hasta, kapesitabin (günde iki kez 2 hafta 1000 mg/m² ve ardından 7 günlük dinlenme süresi) ve sisplatin (her 3 haftada bir, 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 80 mg/m²) 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/m²) ve sisplatin (her 3 haftada bir, 1. günde 2 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde, 80 mg/m²) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın primer amacı karşılanmıştır, kapesitabinin sisplatin ile kombine kullanımında her bir protokol analizindeki progresyonsuz sağkalım, en az 5-FU'nun sisplatin ile kombine kullanımındaki kadardır. Sağkalım (OS) süresinin sonuçları, progresyonsuz sağkalımın sonuçları ile benzerdir (Aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo 10: Yeterlilik analizleri için anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Popülasyonu, Çalışma ML17032)

Parametre	Ortalama (aylar) (% 95 GA)		Risk Oranı (% 95 GA)*
	Kapesitabin/Sisplatin (n= 139)	5-FU/Sisplatin (n= 137)	
Progresyonsuz sağkalım	5.6 (4.9, 7.3)	5.0 (4.2, 6.3)	0.81 (0.63, 1.049)
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

Kolorektal ve lokal ilerlemiş mide kanseri: meta analizi

Altı klinik çalışmanın (çalışma SO14695, AO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) bir meta analizi, gastrointestinal kanserin tek başına veya kombinasyon tedavilerinde kapesitabinin 5-FU'nun yerini alabileceğini desteklemiştir. Birleştirilmiş analizler kapesitabin içeren rejimler ile tedavi edilmiş 3097 hasta ve 5-FU taşıyan rejimler ile tedavi edilmiş 3074 hastayı içermektedir. Toplam sağ kalımda risk oranı 0.94 (% 95 GA: 0.89;1.00) kapesitabin içeren tedavilerin, 5-FU içeren tedavilerden olduğunu göstermiştir.

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 kapesitabinin dosetaksel ile birlikte kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 255 hasta kapesitabin (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m² ve ardından 1 haftalık dinlenme süresi) ve dosetaksel (her 3 haftada bir, 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 75 mg/m²) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Toplam 256 hasta tek başına dosetaksel (her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 100 mg/m²) ile

tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Sağkalım, kapesitabin+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksektir ($p=0.0126$). Medyan sağkalım 442 güne (kapesitabin+dosetaksel) karşılık 352 gün (tek başına dosetaksel) bulunmuştur. Tümü randomize edilen popülasyon içinde toplam hedef cevap oranları (araştırmacının değerlendirmesi) % 41.6'ya (kapesitabin+dosetaksel) karşılık, % 29.7 (tek başına dosetaksel) bulunmuştur ($p=0.0058$). Hastalığın progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre, kapesitabin+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksektir ($p<0.0001$). Progresyona kadar geçen medyan süre 186 güne (kapesitabin+dosetaksel) karşılık 128 gün (tek başına dosetaksel) olarak bulunmuştur.

Monoterapi-Meme kanseri

İki çok merkezli faz II klinik çalışmasından elde edilen veriler, bir taksan ve bir antrasiklin içeren kemoterapi rejimlerinin başarısız olmasının ardından lokal ilerlemiş ya da metastatik meme kanserli hastaların tedavisi ya da daha ileri antrasiklin terapisinin endike olmadığı kişiler için, kapesitabin monoterapisinin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmalarda toplam 236 hasta, kapesitabin (2 haftalığına günde iki defa 1250 mg/m^2 ve bunu izleyen bir haftalık dinlenme periyodu) ile tedavi edildi. Toplam objektif yanıt oranları (araştırmacı değerlendirmesi), % 20 (ilk çalışma) ve % 25 (ikinci çalışma) idi. İlerlemeye kadar geçen ortalama süre, 93 ve 98 gün idi. Ortalama sağkalım, 384 ve 373 gün idi.

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-florouridin (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'tür. EAA_{0-sonsuz} değerleri ise $\mu\text{g.s /mL}$ 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.

Biyotransformasyon:

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. bölüm 5.2.).

5-FU, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aracılığıyla daha da katabolize edilerek, hız kısıtlayıcı bir şekilde inaktif metabolitleri olan dihidro-5-florourasil (FUH₂), 5-floro-üreidopropiyonik asit (FUPA) ve α -floro- β -alanine (FBAL) dönüşür.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$ - 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/m²/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:

Kapesitabinin gerek dosetaksel gerekse paklitaksel farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin ve bu iki ilacın kapesitabinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği faz I çalışmalarında, kapesitabinin 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/m² dozda kapesitabin 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 istatistiksel anlamlılık taşıyan bir etkisi bulunmadığı ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer metastazları nedeniyle hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan kanser hastalarında, kapesitabinin biyoaktivasyonu ve farmakokinetikleri üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2.). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara yönelik farmakokinetik veriler bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

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'ın 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. bölüm 4.2.)

Yaşlı hastalar (65 yaş veya üzeri):

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'in EAA'nında % 15'lik artış ile sonuçlanır). Bu artışın, böbrek fonksiyonlarındaki değişime bağlı olması olasıdır (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.).

Irk:

Kapesitabinin 14 gün boyunca günde iki kere 825 mg/m² dozda oral uygulanmasının ardından, Japon hastalar (n=18) kapesitabin için beyaz ırktan hastalara (n=22) göre yaklaşık % 36 daha düşük C_{maks} ve % 24 daha düşük EAA değerleri sergilemiştir. Ayrıca, Japon hastalar FBAL için de beyaz ırktan hastalara göre yaklaşık % 25 daha düşük C_{maks} ve % 34 daha düşük EAA değerleri sergilemiştir. Bu farklılıkların klinik ilişkisi bilinmemektedir. Diğer metabolitlere (5'-DFCR, 5'-DFUR ve 5-FU) maruziyette önemli hiçbir farklılık meydana gelmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, sinomolgus maymunlarına ve farelere kapesitabinin günlük oral uygulaması, gastrointestinal, lenfoid ve hematopoetik sistem üzerinde floropirimidinlere özgü toksik etkiler ortaya çıkarmıştır. Bu toksisiteler geri dönüşümlü olmuştur. Kapesitabin ile, dejeneratif/regresif değişikliklerle karakterize deri toksisitesi gözlemlenmiştir. Kapesitabin hepatik ve CNS toksisitelerinden yoksundur. Sinomolgus maymunlarında, intravenöz uygulamadan (100 mg/kg) sonra kardiyovasküler toksisite (örneğin; PR- ve QT-aralığı uzaması) saptanabilmiş, fakat tekrarlayan oral dozlamadan (1379 mg/m²/gün) sonra saptanamamıştır.

İki yıllık fare karsinogenisitesi çalışması, kapesitabin ile bir karsinogenisite kanıtı ortaya koymamıştır.

Standart fertilité çalışmaları süresince, kapesitabin alan dişi farelerde fertilité bozukluğu gözlemlenmiştir; fakat ilaçsız dönemden sonra bu etki geri dönüşümlü olmuştur. Ayrıca, 13-haftalık bir çalışma sırasında, erkek farenin üreme organlarında atrofik ve dejeneratif değişiklikler meydana gelmiş; fakat bu etkiler ilaçsız dönemden sonra geri dönüşümlü olmuştur (bkz. bölüm 4.6.). Farelerde yapılan embriyotoksisite ve teratojenite çalışmalarında, fetal rezorpsiyon ve teratojenitede dozla ilgili artışlar gözlemlenmiştir. Maymunlarda, yüksek dozlarda düşük ve embriyoletalite gözlemlenmiş, fakat teratojenite kanıtı bulunmamıştır.

Kapesitabin bakterilere (Ames testi) veya memeli hücrelerine (Çin hamsteri V79/HPRT gen mutasyonu analizi) *in vitro* mutajenik olmamıştır. Fakat kapesitabin, diğer nükleozid analoglarına (örneğin; 5-FU) benzer biçimde, insan lenfositlerinde (*in vitro*) klastojenik olmuş ve fare kemik iliğindeki mikronükleus testlerinde (*in vivo*) pozitif bir trend meydana gelmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet çekirdeği:

Anhidroz laktoz

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmeloz sodyum

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

120 tabletlik blister ambalajda (PVC/PVDC/Al) kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

MED İLAÇ San. ve Tic. AŞ.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.

Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3

Ümraniye / İstanbul

Tel : (0216) 656 67 00

Faks : (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

134/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ