

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XELODA ROCHE 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kapesitabin: 150 mg

Bir film kaplı tablet 150 mg kapesitabin içerir

Yardımcı madde(ler):

Her film kaplı tablet 15,6 mg Anhidroz laktoz içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık şeftali renkli, bir yüzü 150, diğer yüzü XELODA damgalı bikonveks, oblong, film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

XELODA 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 okzaliplatinle 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

XELODA yalnızca antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımını 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 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.

Kombinasyon tedavisi

Meme kanseri

Önerilen XELODA başlangıç 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 deksametazon gibi bir oral kortikosteroidle premedikasyon uygulanmalıdır.

Kolon, kolorektal ve mide kanseri

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

XELODA 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.

XELODA dozu vücut 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 hesaplamaları örneklerini gösterir (bkz. "Tedavi sırasında doz ayarlaması").

Tablo 1. Vücut Yüzeyi Alanına Göre Standart ve Azaltılmış XELODA 1250 g/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 XELODA 1000 g/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

XELODA uygulanmasına bağlı toksisite semptomatik tedavi ve/veya doz modifikasyonu (tedavinin kesilmesi ya da doz azaltılması) 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 değişiklikleri, vb.) 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 XELODA tedavisi durdurulmalıdır. Eğer advers etki çözülürse veya yoğunluğu 1. dereceye gerilirse, XELODA tedavisi tam doz ile veya aşağıda verilen bilgilere göre yeniden başlayabilir (Tablo 3). Eğer 4. derece advers etki oluşursa, tedavi kesilmeli veya olay çözülene veya 1. dereceye 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. Toksikite nedeniye alınamayan XELODA 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, XELODA ile tedavi edilmemelidir. Eğer tedavi siklusu sırasında, 3 veya 4. derece hematolojik toksisiteye işaret eden beklenmeyen bir laboratuvar sonucu elde edilirse XELODA tedavisi kesilmelidir.

XELODA'ya bağlı toksisite sonrasında önerilen doz uyarlamaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 3. XELODA Doz Azaltımı Şeması

| Toksosite, 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 | | |
| 1. ortaya çıkış | Tamamen sonlandırılır ya da Eğer hastanın iyiliği için tedavisinin sürdürülmesi gerekiyor ise toksisite 0-1. dereceye gerileyinceye kadar tedaviye ara verilir | %50 |
| 2. ortaya çıkış | Tamamen sonlandırılır | Uygulanabilir değil |

*El-ayak sendromu ve hiperbilirubinemi (bkz. bölüm 4.4.) için Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu (KUKE KÇG) Ortak Toksikite 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

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, 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.

Uygulama şekli:

Standart doz

XELODA tabletleri 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 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 etkililik ve güvenliliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

XELODA monoterapisi 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.

XELODA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece advers ilaç reaksiyonları (ADR) ve ilacın bırakılmasına sebep olan ADR'leri 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. 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.

İrinotekan ile kombinasyonda: 65 yaş veya üzeri hastalar için XELODA'nın başlangıç dozunun günde iki defa 800 mg/m^2 'ye azaltılması tavsiye edilir.

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 flourourasile 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 eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5.).

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

Eğer kontrendikasyonlar kombinasyon rejimindeki herhangi bir ajana bağlı olarak yaşıyorsa, 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

XELODA, bazen şiddetli olabilen diyareye yol açabilir. Şiddetli diyare hastaları dikkatle izlenmeli ve su kaybetmeleri halinde sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Tıbbi

açından 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. Gerektiğinde 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 XELODA'nın nefrotoksik ilaçlar ile eş zamanlı verildiği durumlarda, dehidratasyon akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Dehidratasyona bağlı akut böbrek yetmezliği potansiyel olarak ölümcül olabilir. 2. derece (ya da daha yüksek) dehidratasyon ortaya çıktığında, XELODA tedavisine derhal ara verilmeli ve dehidratasyon düzeltilmelidir. Hasta rehidrate edilinceye ve dehidratasyona zemin hazırlayan neden düzeltilinceye ya da kontrol altına alınıncaya değin tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Gerektiğinde aktive edici istenmeyen olaya yönelik, uygulanan doz modifikasyonları uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

El-ayak sendromu

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 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 çalışamamasına 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, XELODA tedavisine ara verilmelidir. 3. derece el ve ayak sendromu sonrasında, izleyen XELODA dozları azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.). 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.

Kardiyotoksisite

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. bölüm 4.8.).

Hipo- veya hiperkalsemi

XELODA tedavisi sırasında hipo- veya hiperkalsemi bildirilmiştir. Önceden hipo- veya hiperkalsemi 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

XELODA 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. XELODA 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 ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği

XELODA'nın karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkililik 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 >3.0 x normal üst sınır artış veya karaciğer aminotransferazında (ALT, AST) tedaviyle ilgili >2.5 x normal üst sınır artış olursa XELODA 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. 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 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 nörotoksisite) 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 XELODA 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: XELODA, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Tedavi sırasında ciddi bir deri reaksiyonu gözlemlenen hastalarda XELODA kullanımını kalıcı olarak durdurulmalıdır.

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. bölüm 4.2.).

Bu tıbbi ürün yardımcı madde olarak anhidroz laktöz içerdiği için, galaktoz intoleransı, Lap-laktaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu ile ilgili kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum iktiva eder; yani esasında “sodyum içermez”. Sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 (Eğri Altındaki Alan) 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 (CYP) 2C9 izoenzimi tarafından metabolize edildiği bilinen diğer ilaçlar ile kapesitabin arasında ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. XELODA bu tür ilaçlarla (örn.: fenitoin) 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 güvenilirlik ve etkililik verileri besinlerle birlikte uygulama ile edinilen veriler olduğu için, XELODA'nın besinlerle birlikte alınması önerilmektedir.

Antasit

Kanser hastalarında alüminyum 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 (LV) (folinik asit)

XELODA ve folinik asit ile yapılan kombinasyon çalışması, folinik asidin XELODA ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine majör bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, folinik asidin XELODA'nın farmakodinamiği üzerine etkisi vardır ve folinik asit tarafından toksisitesi artabilir: XELODA'nın tek başına maksimum tolere edilen dozu (MTD), aralıklı dozlama yapıldığında 3000 mg/m²/gün iken XELODA 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 XELODA, 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 XELODA tedavisinin başlangıcı arasında en az 4 haftalık bir bekleme periyodu olmalıdır.

Radyoterapi

XELODA, 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.

Okzaliptatin

Bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmaksızın, kapesitabin ve okzaliptatin 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.

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 3 veya 4. derece gastrointestinal advers olay oranı daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2.). XELODA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece ADR'leri ve ilacın

bırakılmasına sebep olan ADR'leri yaşlı hastalarda (≥ 65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. XELODA 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 XELODA 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, XELODA uygulandığında dikkatle izlenmelidir. Karaciğer metastazlarına veya şiddetli karaciğer yetmezliğine bağlı olmayan karaciğer yetmezliğinin XELODA'nın atılması üzerindeki etkileri bilinmemektedir (Bkz. bölüm 5.2. ve 4.2.).

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, fleropirimidin türevlerinin beklenen etkilerindedir. 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.

Üreme yeteneği/ Fertilite

XELODA'nın fertilité 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 XELODA'nın ana çalışmalarına katılmışlardır. Hayvan çalışmalarında fertilité üzerine etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

a. Güvenlilik profilinin özeti

XELODA'nın genel güvenlilik profili, monoterapi şeklinde XELODA tedavisi alan veya çok sayıda endikasyon için farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon şeklinde XELODA alan 3000'den fazla hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Metastatik meme kanseri, metastatik kolorektal kanser ve adjuvan kolon kanseri olan popülasyonlarda XELODA 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 ADR'ler; gastrointestinal hastalıklar (özellikle ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı, stomatit), el ve ayak sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi), yorgunluk, asteni, anoreksi, kardiyotoksisite, daha önce kısıtlı böbrek fonksiyonu olanlarda böbrek disfonksiyonunun artması ve tromboz/emboli olmuştur.

b. Advers reaksiyonların tablo şeklinde özeti

Araştırmacı tarafından, XELODA uygulaması ile muhtemelen, olasılıkla veya uzaktan ilişkili kabul edilen ADR'ler, tek ajan olarak verilen XELODA için Tablo 4'te ve çok sayıda endikasyonda farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde verilen XELODA için Tablo 5'te sunulmaktadır. ADR'leri sıklıklarına göre sıralamak için aşağıdaki başlıklar kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ve yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$). Her sıklık grubunda, ADR'ler azalan önem sırasında sunulmaktadır.

XELODA Monoterapisi:

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

Tablo 4. XELODA monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ilişkili ADR'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, Nazofarenjit, Alt solunum yolu enfeksiyonu | Sepsis, İdrar yolu enfeksiyonu, Selülit, Tonsilit, 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 zamanında uzama |
| 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, Duysal bozukluk, Periferik nöropati |
| Göz hastalıkları | - | Lakrimasyonda artış, Konjonktivit, Göz iritasyonu | Görme keskinliğinde azalma, Çift görme |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | - | - | Vertigo, Kulak ağrısı |

| 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> |
|---|---|--|--|
| Kalp hastalıkları | - | - | Kararsız angina, Angina pectoris, Miyokard iskemisi, Atriyel fibrilasyon, Aritmi, Taşikardi, Sinüs taşikardisi, Çarpıntılar |
| Vasküler hastalıklar | - | Tromboflebit | Derin ven trombozu, Hipertansiyon, Peteşi, Hipotansiyon, Sıcak basması, Periferik soğukluk |
| Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar | - | Dispne, Epistaksis, Öksürük, Rinore | Pulmoner emboli, Pnömotoraks, Hemoptizi, Astım, Efor dispnesi |
| Gastrointestinal hastalıklar | İshal, Kusma, Bulantı, Stomatit, Karın ağrısı | Gastrointestinal kanama, Kabızlık, Üst karın ağrısı, Dispepsi, Gaz, Ağız kuruluğu | Barsak 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, | Bül Deri ülseri, Döküntü, Ürtiker, Işığa duyarlılık reaksiyonu, Palmar eritem, Yüzde şişme, Purpura, Radyasyon recall sendromu |
| | | Deri deskuamasyonu, Dermatit, Pigmentasyon hastalığı, Tırnak bozukluğu | |
| Kas iskelet ve bağ dokusu hastalıkları | - | Ekstremitelerde ağrı, Sırt ağrısı, Artralji | Eklemlerde şişme, Kemik ağrısı, Yüz ağrısı, Kas iskelet sertliği, Kas zayıflığı |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | - | - | Hidronefroz, İdrar kaçırma, Hematüri, Noktüri, Kan kreatinin düzeyinde artış |

| 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> |
|---|---|---|---|
| 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 XELODA:

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

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

Tablo 5. Kombinasyon tedavisinde XELODA ile tedavi edilen hastalarda bildirilen, XELODA monoterapisiyle görülenlere **ek olarak** veya XELODA monoterapisine kıyasla **daha yüksek sıklık grubunda** görülen ilişkili ADR'lerin özeti

| Vücut Sistemi | Çok Yaygın <i>Tüm dereceler</i> | Yaygın <i>Tüm dereceler</i> |
|---|--|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | - | Herpes zoster, 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 | - | Atriyel fibrilasyon, Kardiyak iskemi /enfarktüs |
| Vasküler hastalıklar | Alt ekstremitede ödem, Hipertansiyon, ⁺ Emboli ve tromboz | Kızarma, Hipotansiyon, Hipertansif kriz, Sıcak basması, Flebit |
| Solunum, göğüs hastalıkları 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, |

| Vücut Sistemi | Çok Yaygın <i>Tüm dereceler</i> | Yaygın <i>Tüm dereceler</i> |
|---|--|---|
| | | 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 yolu hastalıkları | - | Hematüri, Proteinüri, Renal kreatinin klirensinde azalma, Dizüri |
| Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları | Pireksi, Güçsüzlük, ⁺ Letarji, Sıcaklık intoleransı | Mukoza enflamasyon, 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 | - | Berelenme |

⁺ Her terim için sıklık sayımında, tüm derecelerden ADR'ler temel alınmıştır. "+" ile işaretlenen terimler için sıklık sayımında derece 3-4 ADR'ler temel alınmıştır. ADR'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) |

| Vücut Sistemi | Seyrek | Çok seyrek |
|-----------------------------------|---|------------|
| 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/m²lik 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/m²lik 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):

XELODA, 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 ADR'lere ek olarak, insidansı %0.1'den az olan aşağıdaki ADR'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, XELODA monoterapisinin kullanılmasıyla ilişkili olmuştur: kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, ani ölüm ve ventriküler ekstrasistoller.

Ensefalopati:

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

d. Özel popülasyonlar

Yaşlı hastalar (bkz. bölüm 4.2):

XELODA monoterapisiyle tedavi edilen ≥ 60 yaşındaki hastalara ait güvenilirlik verilerinin bir analizi ve XELODA 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, XELODA 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):

XELODA 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 görülmüş (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 (TÜFAM)'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-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, 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 prekürsürüdür; 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 bir çok merkezli, randomize, kontrollü faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, XELODA'nın 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 XELODA (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 etkililik 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 XELODA'nın metastatik kolorektal kanserinde, birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir (SO14695; SO14796). Bu çalışmalarda, 603 hasta XELODA 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 (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 – Birinci basamak kolorektal kanseri tedavisi

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan (NO16966) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde, XELODA'nın 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 6. Çalışma NO16966 tedavi rejimleri

| | Tedavi | Başlangıç dozu | Tedavi şeması |
|---|-------------------------------|---|---|
| FOLFOX-4 | Oksaliplatin | 85 mg/m ² IV 2 saat | Oksaliplatin her 2 haftanın 1. günü |
| Veya | Lökovorin | 200 mg/m ² IV 2 saat | Lökovorin her 2 haftanın 1. ve 2. günü |
| FOLFOX-4 | 5-Florourasil | 400 mg/m ² IV bolus | 5-florourasil IV bolus/infüzyon her 2 haftanın 1. ve 2. günü |
| + Bevasizumab (BV) | Plasebo veya Bevasizumab (BV) | 5 mg/kg 30-90 dakika | FOLFOX-4 öncesi, her iki haftanın birinci günü |
| XELOX | Oksaliplatin | 130 mg/m ² IV 2 saat | Oksaliplatin her 3 haftanın 1. günü |
| Veya | Kapesitabin | 1000 mg/m ² oral günde iki kez | Kapesitabin oral günde iki kez 2 hafta (devamında 1 hafta tedavi bırakılır) |
| XELOX + Bevasizumab (BV) | Plasebo veya Bevasizumab (BV) | 7.5 mg/kg IV 30-90 dakika | Her 3 haftanın 1. günü XELOX öncesi |
| 5- fluorourasil: 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 7. Primer analiz ve 1 yıllık takip verileri için anahtar yeterlilik sonuçları (Uygun Protokol Populasyonu ve Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon, Çalışma NO16966)

| PRIMER ANALİZ | | |
|--|--|--------------------------|
| XELOX/XELOX+Plasebo/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017) | FOLFOX-4/FOLFOX-4+Plasebo/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017) | Risk Oranı (%97.5 GA) |
| Popülasyon | Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün) | |
| 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 XELODA'nın 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 bir başlangıç dozunda XELODA'nın kullanımını destekler. İrinotekan (XELIRI) ve bevasizumab ile kombine edilmiş Xeloda ile tedavi için 115 hasta randomize edildi: XELODA (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 XELODA ile tedaviye randomize edildi: XELODA (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/m²). 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 (NO16967) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde, XELODA'nın oksaliplatin ile kombinasyon halinde kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, önceden birinci basamak tedavisi olarak floropirimidin ile kombinasyon halinde irinotekan tedavi rejimi alan 627 metastatik kolorektal karsinomlu hasta XELOX yada 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 popülasyonun 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 8. Primer analizler ve 6 aylık takip verileri için yeterlilik anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Populasyonu, Çalışma NO16967) (Uygun Protokol Populasyonu 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 Medyan 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'ın 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 gGA: 0.88; 1.14]). Sonuçlar, 478 güne (FOLFOX-4) karşı, 468 günlük (XELOX) bir ortalama OS ile OS bakımından XELOX'ın 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, 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/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, XELODA'nın 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 9. Yeterlilik analizleri için anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Populasyonu, Çalışma ML17032)

| Parametre | Ortalama (aylar) (%95 GA) | | Risk Oranı (%95 GA)* |
|------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|
| | XELODA/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, 1.04) |
| 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

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 XELODA'nın 5-FU'nun yerini alabileceğini desteklemiştir. Birleştirilmiş analizler XELODA 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) XELODA 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 XELODA'nın dosetaksel ile birlikte kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 255 hasta XELODA (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m² ve ardından 1 hafta 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, 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

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, XELODA monoterapisinin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmalarda toplam 236 hasta, XELODA (2 haftalığına günde iki defa 1250 mg/m² 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/m² doz uygulandığında, kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL'in 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-sonsuz} değerleri ise, µg.s/mL cinsinden 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 ve 36.3 olmuştur.

Dağılım:

Proteine bağlanma:

In 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. bolustan (600 mg/m² 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-florouridopropiyonik 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:

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/m² 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 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'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. bölüm 4.2.).

Yaşlı hastalar (65 yaş veya 65 yaşın üstünde):

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. 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_{max} ve %24 daha düşük EAA değerleri sergilemiştir. Ayrıca, Japon hastalar FBAL için de beyaz ırktan hastalara göre yaklaşık %25 daha düşük C_{max} ve %34 daha düşük AUC 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 toksite (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 (bakınız; bölüm 4.6). Farelerde yapılan embriyotoksosite 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 ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet çekirdeği:

Anhidröz laktoz

Kroskarmeloz sodyum

Hipromelloz

Mikrokristal selüloz

Magnezyum stearat

Film kaplama:
Opadry® Light Peach:
Hipromelloz
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 saklanmalıdır.

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 Caddesi No: 13 Güney Plaza
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