KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KAPEDA 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):

Laktoz anhidröz (sığır kaynaklı) 14,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık pembe renkli, oblong film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

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

Kolon, kolorektal kanser

Erken evre opere edilmiş evre III, Dukes' Evre C lenf nodu metastazı bulunan kolon kanserli hastaların adjuvant tedavisinde oksaliplatinle kombine olarak kullanımı endikedir.

Metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir.

Mide kanseri
İlerlemiş mide kanserinin tedavisinde, platin-bazlı bir rejimle kombine olarak ilk seçenek olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
KAPEDA yalnızca antineoplastik tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda deneyimli yetkin bir hekim tarafından reçete edilmeli ve tüm hastalar tedavinin özellikle ilk siklusu boyunca yakından izlenmelidir.
Hastalığın ilerlemesi ya da tolere edilemeyen toksisite gelişmesi halinde tedavi sonlandırılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Monoterapi
Kolon, kolorektal ve meme kanseri
Önerilen KAPEDA 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 KAPEDA başlangıç dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 1250 mg/m^2'dir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izler; yanı sıra her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde 75 mg/m^2 dosetaksel verilir.

KAPEDA - 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 KAPEDA başlangıç dozu, 2 hafta süreyle günde iki kez 800 ila 1000 mg/m^2'ye düşürülmelidir ve bunu 7 günlük bir dinlenme dönemi izlenmelidir

veya devamlı uygulanacaksa günde iki kere 625 mg/m^2 kullanılmalıdır. İrinotekan ile kombinasyon durumunda KAPEDA için önerilen başlangıç dozu, 14 gün süreyle günde iki kez 800 mg/m^2'dir, bunu 7 günlük dinlenme dönemi izlemelidir. İrinotekan'ın dozu 1. Günde uygulanan 200 mg/m^2'dır (daha fazla bilgi için Klinik/Etkinlik çalışmaları bölümüne bakınız). Kombinasyon rejimine biyolojik ajanların dahil edilmesinin KAPEDA'nın başlangıç dozuna hiçbir etkisi yoktur. Evre III kolon kanserli hastalar için adjuvan tedavi olarak toplam 6 ay kullanılması tavsiye edilir.

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

KAPEDA dozu vücut yüzey alanına göre aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır. Aşağıdaki tablolar, KAPEDA'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 KAPEDA 1250 mg/m^2 Başlangıç Dozu Hesaplamaları

	1250 mg/m^2 Doz Düzeyi (günde 2 kez)				
	Tam Doz 1250 mg/m^2	Her uygulama için alınacak 150 mg tablet ve/veya 500 mg tablet sayısı (her uygulama sabah ya da akşam verilir)		Azaltılmış doz (%75) 950 mg/m^2	Azaltılmış doz (%50) 625 mg/m^2
Vücut Yüzey Alanı (m^2)	Her uygulamada alınacak doz	150 mg	500 mg	Her uygulamada alınacak doz	Her uygulamada alınacak doz
≤ 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 KAPEDA 1000 mg/m^2 Başlangıç Dozu Hesaplamaları

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

KAPEDA 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 KAPEDA tedavisi durdurulmalıdır. Eğer advers etki çözülürse veya yoğunluğu

1.dereceye gerilerse, KAPEDA 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. KAPEDA tedavisi gören hastalar, orta veya ağır şiddette toksisite görüldüğünde, tedavinin durdurulması gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir. Toksisite nedeniyle alınamayan KAPEDA dozları yeniden verilmemelidir.

Hematoloji: Başlangıç dönemindeki nötrofil sayımları < 1,5 x 10^9/L ve/veya trombosit sayımları < 100 x 10^9/L olan hastalar, KAPEDA ile tedavi edilmemelidir. Eğer tedavi siklusu sırasında, 3 veya 4. derece hematolojik toksisiteye işaret eden (nötrofil sayısının 1,0 x 10^9/L, trombosit sayısının 75 x 10^9/L düzeylerinin altına düşmesi) beklenmeyen bir laboratuvar sonucu elde edilirse KAPEDA tedavisi kesilmelidir.

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

Tablo 3. KAPEDA Doz Azaltımı Şeması

Toksisite, NCIC Derecesi*	Bir tedavi siklusunde 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 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
KAPEDA, diğer tedaviler ile kombine olarak kullanıldığında toksisiteler için doz modifikasyonları yukarıdaki Tablo 3'e ve diğer ajanlar için uygun reçete bilgilerine göre yapılmalıdır.

Tedavi siklüsünün başlangıcında, eğer KAPEDA 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 KAPEDA'ya bağlı olmadığına karar verilirse, KAPEDA'ya devam edilmelidir ve diğer ajanların dozları uygun reçete bilgisine göre ayarlanmalıdır.

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

Bu tavsiye tüm endikasyonlar ve tüm özel popülasyonlar için geçerlidir.

Uygulama şekli:
Standart doz

KAPEDA tabletleri yemekten sonraki 30 dakika içinde su ile yutulmalıdır. Tabletler bütün halde yutulmalı, ezilerek veya kesilerek kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan (bazal kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan) hastalarda KAPEDA kontrendikedir.

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

Eğer hastada tedavi sırasında 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, KAPEDA'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:

KAPEDA'nın çocuklardaki etkililik ve güvenilirliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

KAPEDA monoterapisi için başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Ancak tedaviye bağlı ağır 3 veya 4. derece advers olaylar, 60 yaş ve üzerindeki hastalarda, daha genç hastalara kıyasla daha sık olmuştur.

KAPEDA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece advers ilaç reaksiyonları (AİR) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'leri yaşlı hastalarda (≥65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. Yaşlı (60 yaş ve üzeri yaştaki) 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 (bkz. Bölüm 5.1.). Kapesitabin – dosetaksel kombinasyonu ile tedavi edilen 60 yaş ve üzerindeki hastalar için, KAPEDA başlangıç dozunun %25 azaltılması (günde iki kez 950 mg/m^2) önerilir. Doz hesaplamaları için Tablo 2'ye bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

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

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

Yakın zamanda veya eş zamanlı olarak brivudin ile tedavi gören hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5.).
Eğer kombinasyon rejimindeki herhangi bir ajana bağlı bir kontrendikasyon mevcutsa, bu ajan kullanılmamalıdır.
KAPEDA gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.
KAPEDA, ağır lökopenisi, nötropenisi veya trombositopenisi olan hastalarda, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doz kısıtlayıcı toksisiteler:

Diyare, karın ağrısı, mide bulantısı, stomatit ve el-ayak sendromunu (el-ayak deri reaksiyonları, Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu) içerir. Advers reaksiyonların çoğu geri dönüşlüdür ve dozların kesilmesi veya azaltılması gerekse bile, tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektirmez.

Diyare

Şiddetli diyare hastaları dikkatle izlenmeli ve su kaybetmeleri halinde sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Standart diyare önleyici tedavilere (örn., loperamid) başlanmalıdır kullanılabilir. Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu (NCIC-CTC) tarafından 2. derece diyare, dışkılama sıklığının 4-6/gün olması veya gece dışkılaması, 3. derece diyare, dışkılama sıklığının 7-9/gün olması veya gece dışkılaması veya dışkının tutulamaması ve malabsorpsiyon olarak tanımlanmaktadır. 4. derece diyare, günlük dışkılama sayısının ≥ 10 olması veya belirgin kanlı diyare görülmesi veya parenteral destek ihtiyacı duyulmasıdır. Doz gerektiği biçimde azaltılmalıdır (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 KAPEDA'nın nefrotoksik ilaçlar ile eş zamanlı verildiği durumlarda, dehidratasyon akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. 2. derece (ya da daha yüksek) dehidratasyon ortaya çıktığında, KAPEDA 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. Uygulanan doz modifikasyonları tetikleyici advers olaylar için gerekli olduğu şekilde uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

El-ayak sendromu (el-ayak deri reaksiyonu veya palmar-plantar eritrodizestezi veya kemoterapiye bağlı akral eritem olarak da bilinir):

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. Kalıcı veya şiddetli (2. derece ve üzeri) el-ayak sendromu, en sonunda hastanın parmak izinin kaybolmasına neden olarak kimliğini etkileyebilir. 2 ya da 3. derece el ve ayak sendromu ortaya çıktığında, bu durum iyileşinceye ya da 1. dereceye gerileyinceye kadar, KAPEDA tedavisine ara verilmelidir. 3. derece el ve ayak sendromu sonrasında, izleyen KAPEDA dozları azaltılmalıdır. KAPEDA 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. Dekspantenolün kapesitabin ile tedavi edilen hastalarda el-ayak sendromu profilaksisi için etkili olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur.

Kardiyotoksisite

Kardiyotoksisite, miyokard enfarktüsü, anjina, ritim bozuklukları, kardiyojenik şok, ani ölüm ve elektrokardiyografik değişiklikler (çok nadir QT uzaması vakaları dahil) dahil olmak üzere floropirimidin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu advers reaksiyonlar, önceden koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda daha yaygın olabilir. Kapesitabin alan hastalarda kardiyak aritmiler (ventriküler fibrilasyon, torsades de pointes ve bradikardi dahil), angina pektoris, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bildirilmiştir. Önemli kalp hastalığı, aritmi ve anjina pektoris öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8.).

Hipo veya hiperkalsemi

KAPEDA 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

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

Kumarin-türevi antikoagülanlar

Tek doz varfarin uygulaması ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, 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. KAPEDA ile eş zamanlı olarak oral kumarin türevi antikoagülan tedavisi alan hastaların antikoagülan yanıtları (INR veya protrombin zamanı) yakından izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Brivudin

Brivudin, kapesitabin ile eş zamanlı uygulanmamalıdır. Bu ilaç etkileşimini takiben ölümcül vakalar bildirilmiştir. Brivudin tedavisinin bitişi ile kapesitabin tedavisinin başlangıcı arasında en az 4 haftalık bir bekleme süresi olmalıdır. Brivudin tedavisine son kapesitabin dozundan 24 saat sonra başlanabilir (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.5). Kapesitabin ile tedavi edilen hastalara kazara brivudin uygulanması durumunda, kapesitabinin toksisitesini azaltmak için etkili önlemler alınmalıdır. Derhal hastaneye yatış önerilmektedir. Sistemik enfeksiyonları ve dehidratasyonu önlemek için tüm önlemler başlatılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

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

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

DPD aktivitesi, 5-fluorourasil katabolizmasında hız sınırlayıcıdır (bkz. bölüm 5.2.). Bu nedenle DPD eksikliği olan hastalar, örneğin stomatit, diyare, mukozal inflamasyon, nötropeni ve nörotoksisite dahil olmak üzere floroprimidinlere bağlı toksisite riski altındadır.

DPD eksikliğine bağlı toksisite genellikle tedavinin ilk siklusu sırasında veya doz artışından sonra ortaya çıkar.

Tam DPD eksikliği

Tam DPD eksikliği nadir görülür (Beyaz ırkların %0.01-0.5'i). Tam DPD eksikliği olan hastalar, yaşamı tehdit eden veya ölümcül toksisite için yüksek risk altındadır ve KAPEDA ile tedavi edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3.).

Kısmi DPD eksikliği

Kısmi DPD eksikliğinin Beyaz ırk nüfusunun %3-9'unu etkilediği tahmin edilmektedir. Kısmi DPD eksikliği olan hastalar, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ciddi bir toksisite riski altındadır. Bu toksisiteyi sınırlamak için azaltılmış bir başlangıç dozu düşünülmelidir. DPD eksikliği, doz azaltılması için diğer rutin önlemlerle birlikte dikkate alınması gereken bir parametre olarak düşünülmelidir. Başlangıç dozunun azaltılması tedavinin etkinliğini etkileyebilir. Ciddi toksisite olmaması durumunda, dikkatli izleme ile sonraki dozlar arttırılabilir.

DPD eksikliği testi

Optimum tedavi öncesi test metodolojilerine ilişkin belirsizliklere rağmen KAPEDA ile tedaviye başlamadan önce fenotip ve/veya genotip testi yapılması önerilir. Uygulanabilir klinik kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

DPD eksikliğinin genotipik karakterizasyonu

DPYD geninin nadir mutasyonları için tedavi öncesi testler, DPD eksikliği olan hastaları belirleyebilir.

Dört DPD varyantı c.1905+1G>A [DPYD*2A olarak da bilinir], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3 DPD enzimatik aktivitesinin tamamen yokluğuna veya azalmasına neden olabilir. Diğer nadir varyantlar da ciddi veya yaşamı tehdit eden toksisite riskinin artmasıyla ilişkili olabilir.

DPYD gen lokusundaki belirli homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonların (örneğin c.1905+1G>A veya c.1679T>G'nin en az bir alleli ile dört varyantın kombinasyonları), DPD enzimatik aktivitesinin tamamen veya tamamına yakınının yokluğuna neden olduğu bilinmektedir.

Belirli heterozigot DPYD varyantları (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3 varyantları dahil) olan hastalarda, floropirimidinlerle tedavi şiddetli toksisite riskinde artışa neden olur.
Beyaz ırktan hastalarda DPYD genindeki heterozigot c.1905+1G>A genotipinin sıklığı yaklaşık %1, c.2846A>T için %1.1, c.1236G>A/HapB3 varyantları için %2.6-6.3 ve c.1679T>G için %0.07 ile %0.1'dir.
Beyaz ırk dışındaki diğer popülasyonlarda dört DPYD varyantının (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ve c.1236G>A/HapB3) sıklığına ilişkin veriler sınırlıdır. Şu anda dört DPYD varyantının Afrika (-Amerika) veya Asya kökenli popülasyonlarda neredeyse hiç olmadığı kabul edilmektedir.

DPD eksikliğinin fenotipik karakterizasyonu
DPD eksikliğinin fenotipik karakterizasyonu için plazmada endojen DPD substratı urasilin (U) tedavi öncesi kan düzeylerinin ölçülmesi önerilir.
Tedavi öncesi yüksek urasil konsantrasyonu, artan toksisite riski ile ilişkilidir. Tam ve kısmi DPD eksikliğini tanımlayan urasil eşikleri üzerindeki belirsizliklere rağmen kan urasil seviyesi ≥ 16 ng/ml ve <150 ng/ml, kısmi DPD eksikliğinin göstergesi olarak kabul edilmeli ve floroprimidin toksisitesi için artan risk ile ilişkilendirilmelidir.
Kan urasil düzeyi ≥ 150 ng/ml, tam DPD eksikliğinin göstergesi olarak kabul edilmeli ve yaşamı tehdit eden veya ölümcül floropirimidin toksisitesi riski ile ilişkilendirilmelidir.

Oftalmolojik komplikasyonlar
Hastalar özellikle önceden gelen göz bozukluğu hikayeleri de varsa, keratit ve kornea bozuklukları gibi oftalmolojik komplikasyonlar açısından dikkatlice izlenmelidir. Göz bozukluklarının tedavisine klinik olarak uygun olduğunda başlanmalıdır.

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

Genel

KAPEDA 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.).

KAPEDA laktoz (sığır kaynaklı) içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

KAPEDA tabletler ezilmemeli veya kesilmemelidir. Hastanın veya hasta bakıcısının ezilmiş veya kesilmiş KAPEDA tabletlere maruz kalması durumunda advers ilaç reaksiyonları meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler ile gerçekleştirilmiştir.

<u>Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler</u>
Brivudin:
Literatürde brivudin ve floroprimidinler (örneğin kapesitabin, 5-florourasil, tegafur) arasında, dihidropirimidin dehidrojenazın brivudin tarafından inhibisyonundan kaynaklanan, klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Floropirimidin toksisitesinde artışa yol açan bu etkileşim, fatal potansiyel taşır. Bu nedenle KAPEDA ile birlikte aynı zamanda verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.4.). Brivudin tedavisinin bitimi ile KAPEDA tedavisinin başlangıcı arasında en az 4 haftalık bir bekleme periyodu olmalıdır. Brivudin tedavisine son KAPEDA dozundan 24 saat sonra başlanabilir.

Sitokrom P-450 2C9 substratları:
Varfarin dışında kapesitabin ve diğer CYP2C9 substratları arasında hiçbir resmi etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Kapesitabin, 2C9 substratları (örn. fenitoin) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca aşağıdaki kumarin türevi antikoagülanlarla etkileşime ve bölüm 4.4'e bakınız.

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 KAPEDA tedavisinin başlatılmasını izleyen birkaç gün içerisinde ve birkaç aya kadar; az sayıda olguda ise, KAPEDA kesildikten sonraki bir ay içerisinde ortaya çıkmıştır. Bir klinik farmakokinetik etkileşim çalışmasında, tek doz 20 mg varfarinden sonra, KAPEDA 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. KAPEDA ile eş zamanlı olarak kumarin türevi antikoagülan alan hastalar, koagülasyon parametrelerindeki (Protrombin zamanı ya da INR) değişiklikler için düzenli olarak izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda uyarlanmalıdır.

Fenitoin

Kapesitabinin fenitoin ile birlikte kullanımı sırasında, münferit vakalarda fenitoin intoksikasyonu semptomlarına yol açan yüksek fenitoin plazma konsantrasyonları bildirilmiştir. Kapesitabin ile birlikte fenitoin alan hastalar, artan fenitoin plazma konsantrasyonları için düzenli olarak izlenmelidir.

Folinik asit/folik asit:

Kapesitabin ve folinik asit ile yapılan bir kombinasyon çalışması, folinik asidin kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerine majör bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, folinik asidin kapesitabinin farmakodinamiği üzerine etkisi vardır ve kapesitabinin toksisitesini artırabilir: Aralıklı doz uygulaması ile tek başına kapesitabinin maksimum tolere edilen dozu (MTD, 3000 mg/m^2/gün iken kapesitabin folinik asit ile (oral olarak günde iki defa 30 mg) kombine edildiğinde 2000 mg/m^2/gün'dür. Artan toksisite, 5-FU/LV'den bir kapesitabin rejimine geçilmesiyle ilgili olabilir. Bu, folinik asit ve folik asit arasındaki benzerlik nedeniyle folat eksikliği için folik asit takviyesi ile de ilgili olabilir.

Antasit

Kanser hastalarında alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit içeren bir antasidin, KAPEDA farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kapesitabin ve bir metabolitinin (5'-DFCR) plazma konsantrasyonlarında küçük bir artış olmuştur; 3 majör metabolit (5'-DFUR, 5-FU ve FBAL) üzerinde ise herhangi bir etki olmamıştır..

Allopurinol:
5-FU'nun etkinliğinde olası azalma ile 5-FU için allopurinol ile etkileşimler gözlenmiştir. Allopurinolün kapesitabin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Interferon alfa:
Kapesitabin MTD'si tek başına kullanıldığında günde 3000 mg/m^2 iken interferon alfa-2a ile birlikte kullanıldığında günde 2000 mg/m^2 (günde 3 MIU/m^2) olmuştur.
Radyoterapi
KAPEDA, tek başına aralıklı dozlama şeklinde kullanıldığında maksimum tolere edilebilir dozu (MTD) günde 3000 mg/m^2 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/m^2'dir.

Oksaliplatin
Kapesitabin okzaliplatin ile kombinasyon halinde veya okzaliplatin ve bevasizumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, kapesitabin veya metabolitlerine, serbest platine veya toplam platine maruziyette klinik olarak anlamlı bir fark olmamıştır.
Bevasizumab
Oksaliplatin varlığında bevasizumabın kapesitabin veya metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.
Besinlerle etkileşim
Bütün klinik araştırmalarda, hastalar kapesitabini yemekten 30 dakika sonra almıştır. Bilinen güvenlilik ve etkinlik verileri besinlerle birlikte uygulama ile edinilen veriler olduğu için, KAPEDA'nın besinlerle birlikte alınması önerilmektedir. Besinlerle birlikte uygulama kapesitabin emilim hızını azaltır (bkz. bölüm 5.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar KAPEDA tedavisi sırasında gebelikten kaçınmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer hasta KAPEDA alırken hamile kalırsa fetüs için potansiyel tehlike açıklanmalıdır.

Tedavi sırasında ve son KAPEDA dozundan sonraki 6 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Genetik toksisite bulgularına dayalı olarak, üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkek hastalar, tedavi sırasında ve son KAPEDA dozunu takiben 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrolü kullanmalıdırlar.

Doğurgan kadınlar KAPEDA tedavisi sırasında gebelikten kaçınmalarının gereği konusunda uyarılmalıdırlar.

Gebelik dönemi

KAPEDA uygulanan gebelerle yapılmış herhangi bir çalışma yoktur, ancak KAPEDA'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, fluoropirimidin türevlerinin beklenen etkilerindendir. Kapesitabin potansiyel insan teratojeni olarak değerlendirilmelidir. KAPEDA gebelik süresince kontrendikedir. KAPEDA gebelik süresince kullanılırsa veya hasta ilacı kullanırken hamile kalırsa, hasta fetusa yönelik potansiyel tehlikeden haberdar edilmelidir.

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

Laktasyon dönemi

İlacın, insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Laktasyonlu farelerde, KAPEDA'nın tek oral uygulamasını içeren bir çalışmada, sütte önemli miktarlarda kapesitabin metabolitleri bulunmuştur. Bu yüzden KAPEDA tedavisi sırasında, emzirmenin kesilmesi gerekmektedir. Emzirilen bebeğe zarar verme potansiyeli bilinmediğinden, kapesitabin tedavisi sırasında ve son dozdan 2 hafta sonrasına kadar emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KAPEDA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde, küçük ya da orta dereceli etkileri vardır. KAPEDA 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 etkinlik bulguları dahil, önemli çalışmaların detayları için bölüm 5.1'e bakınız.

En yaygın bildirilen ve/veya klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili AİR'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, 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. AİR'leri sıklıklarına göre sıralamak için aşağıdaki başlıklar kullanılmıştır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥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 güvenlilik verilerinin toplu bir analizine dayalı olarak, kapesitabin monoterapisinin kullanımı ile ilişkili AİR'ler listelenmektedir. AİR'ler, toplu analizden sağlanan genel insidansa göre uygun sıklık grubuna eklenmiştir.

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

Vücut Sistemi	**Çok Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Yaygın Olmayan** ***Şiddetli ve/veya Yaşamı tehdit eden (derece 3-4) veya tıbbi olarak önemli kabul edilenler***	**Seyrek/Çok Seyrek** **(Pazarlama Sonrası Deneyim)**
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	-	Nötropeni, Anemi	Febril nötropeni,	

sistemi hastalıkları			Pansitopeni, Granülositopeni, Trombositopeni, Lökopeni, Hemolitik anemi, Uluslararası Normalize Oranda (INR) artış/Protrombin zamanında uzama	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	-	-	Aşırı duyarlılık	Anjiyoödem (seyrek)
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	Toksik lökoensefalopati (çok seyrek)
Göz hastalıkları	-	Lakrimasyonda artış, Konjunktivit, Göz	Görme keskinliğinde azalma, Çift görme	Gözyaşı kanalı darlığı (seyrek), kornea

		iritasyonu		hastalıkları (seyrek), keratit (seyrek), benekli keratit (seyrek)
Kulak ve iç kulak hastalıkları	-	-	Vertigo, Kulak ağrısı	
Kalp hastalıkları	-	-	Kararsız angina, Angina pektoris, Miyokard iskemisi/enfarktüs, Atriyal fibrilasyon, Aritmi, Taşikardi, Sinüs taşikardisi, Çarpıntılar	Ventriküler fibrilasyon (seyrek), QT uzaması (seyrek), Torsade de pointes (seyrek), Bradikardi (seyrek), Vazospazm (seyrek)
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, Hemoptiz, Astım, Efor dispnesi	
Gastrointestinal	İshal, Kusma,	Gastrointestinal	Bağırsak tıkanıklığı,	

hastalıklar	Bulantı, Stomatit, Karın ağrısı	kanama, Kabızlık, Üst karın ağrısı, Dispepsi, Gaz, Ağız kuruluğu	Asit, Enterit, Gastrit, Disfaji, Alt karın ağrısı, Özofajit, Karında rahatsızlık, Gastroözofageal reflü hastalığı, Kolit, Dışkıda kan	
Hepato-biliyer hastalıklar	-	Hiperbilirubinemi, Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri	Sarılık	Karaciğer yetmezliği (seyrek), Kolestatik hepatit (seyrek)
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	(Deride lupus eritematozus (seyrek), Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (çok seyrek) gibi ciddi deri reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4.)
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	-	-	Hidronefroz, İdrar	

hastalıkları			kaçırma, Hematüri, Noktüri, Kan kreatinin düzeyinde artış	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	-	-	Vajinal kanama	
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Yorgunluk, Asteni	Pireksi, Letarji, Periferik ödem, Halsizlik/Kırıklık, Göğüs ağrısı	Ödem, Üşüme, Grip benzeri hastalık, Rigor, Vücut sıcaklığında artış	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	-	-	Doz aşımı	

*: Pazarlama sonrası deneyime göre, kalıcı veya şiddetli palmar-plantar eritrodisaestezi sendromu sonunda parmak izi kaybına neden olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Kombinasyon tedavisinde kapesitabin:

Tablo 5'te; 3000'den fazla hastadan elde edilen güvenlilik 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 monoterapisi 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 oksaliplatin ile periferik duyusal 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 monoterapisiyle 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***	**Seyrek/Çok Seyrek (Pazarlama Sonrası Deneyim)**
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	Nörotoksisite, Tremor, Nevralji, Aşırı duyarlılık reaksiyonu, Hipoestezi	

Vücut Sistemi	**Çok Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Seyrek/Çok Seyrek (Pazarlama Sonrası Deneyim)**
	duysal nöropati, Tat alma duyusunda değişiklik, Baş ağrısı		
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 disestezisi	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,	

Vücut Sistemi	**Çok Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Yaygın** ***Tüm dereceler***	**Seyrek/Çok Seyrek (Pazarlama Sonrası Deneyim)**
		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 yolu hastalıkları	-	Hematüri, Proteinüri, Renal kreatinin klirensinde azalma, Dizüri	Dehidrasyona bağlı akut böbrek yetmezliği (seyrek)
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Pireksi, Güçsüzlük, [+]Letarji, Sıcaklık intoleransı	Mukozal 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	-	Berelenme	

Vücut Sistemi	Çok Yaygın *Tüm dereceler*	Yaygın *Tüm dereceler*	Seyrek/Çok Seyrek (Pazarlama Sonrası Deneyim)
prosedürle ilişkili komplikasyonlar			

[+] 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.

Seçilmiş 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/m^2'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/m^2 kapesitabin dozu için tüm derecelerden EAS % 22 ila % 30 sıklığında gözlenmiştir.

Çok sayıda endikasyon (kolon kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri ve meme kanseri) için kapesitabin monoterapisi veya 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 ECOG performans durumu (0'a karşı ≥1).

İshal (bkz. bölüm 4.4.):

Kapesitabin 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

diyare 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, diyare 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 güvenlilik verilerinin birleştirilmiş analizine dayalı olarak, 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 güvenlilik verilerinin birleştirilmiş analizine dayalı olarak % 0.1'den düşük bir insidansla ensefalopati, kapesitabin monoterapisinin kullanılmasıyla ilişkili olmuştur.

Ezilmiş veya kırılmış kapesitabin tabletine maruziyet:
Ezilmiş veya kırılmış kapesitabin tabletlere maruz kalınması durumunda, aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir: gözde tahriş, gözde şişlik, deri döküntüsü, baş ağrısı, parestezi, diyare, bulantı, midede tahriş ve kusma.

Özel popülasyonlar
Yaşlı hastalar (bkz. bölüm 4.2.):
Kapesitabin monoterapisiyle tedavi edilen 60 yaş ve üzeri yaştaki hastalara ait güvenlilik verilerinin bir analizi ve kapesitabin artı dosetaksel kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların bir analizi, 60 yaş altı 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 yaş altı hastalarla karşılaştırıldığında, kapesitabin artı dosetaksel ile tedavi edilen 60 yaş ve üzeri yaştaki daha fazla hasta advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi erken dönemde bırakmıştır.

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

Cinsiyet:
Kapesitabin ile tedavi edilen 4700'den fazla hastadan verilerin elde edildiği 14 klinik çalışmaya ilişkin bir meta-analizin sonuçları birlikte ele alındığında, tüm çalışmalarda, kadınların EAS ve diyare oluşumu açısından yüksek bir riskle ve nötropeni gelişmesi açısından düşük bir riskle istatistiksel olarak 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 güvenlilik 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 olarak bulunmuştur; tedaviyi erken 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 advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma 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 bulantı, kusma, diyare, mukozit, gastrointestinal iritasyon ve kanama ve kemik iliği baskılanmasını içermektedir. 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 (antimetabolit), pirimidin analogları, kapesitabin
ATC kodu: L01BC06

Etki mekanizması
Kapesitabin, sitotoksik 5-florourasil (5-FU) kısmının oral yoldan uygulanan bir prekürsörü olarak işlev gören sitotoksik olmayan bir floropirimidin karbamattır. Kapesitabin birkaç enzimatik basamak yoluyla aktive olur (bkz. Bölüm 5.2). 5-FU'ya nihai dönüşümde rol oyanayan enzim, timidin fosforilaz (ThyPase), tümör dokularında bulunur, ancak genellikle daha düşük seviyelerde olsa da normal dokularda da bulunur. İnsan kanser ksenograft modellerinde kapesitabin, dosetaksel ile kombinasyon halinde sinerjistik bir etki göstermiştir; bu etki, timidin fosforilazın dosetaksel tarafından yukarı düzenlenmesi ile ilişkili olabilir.

5-FU'nun anabolik yolaktaki metabolizmasının deoksiridilik asidin timidilik aside metilasyon reaksiyonunu bloke ettiğine ve böylece deoksiribonükleik asit (DNA) sentezine müdahale ettiğine dair kanıtlar vardır. 5-FU'nun kullanımı ayrıca RNA ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açar. DNA ve RNA hücre bölünmesi ve büyümesi için gerekli olduğundan, 5-FU'nun etkisi bir hücrenin dengesiz büyümesine ve ölümüne neden olan bir timidin eksikliği yaratmak olabilir. DNA ve RNA yoksunluğunun etkileri, en belirgin şekilde daha hızlı çoğalan ve 5-FU'yu daha hızlı metabolize eden hücreler üzerinde görülmektedir.

Klinik çalışmalar
Kolon ve kolorektal kanser
Adjuvan kolon kanserinde kapesitabin monoterapisi
Evre III (Dukes C) kolon kanserli hastalarda yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz III klinik çalışmadan elde edilen veriler, kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisi için kapesitabin kullanımını desteklemektedir (XACT Çalışması; M66001). Bu çalışmada, 1987

hasta kapesitabin (24 hafta boyunca 3 haftalık döngüler halinde, 2 hafta boyunca günde iki kez 1250 mg/m^2 ve ardından 1 haftalık dinlenme süresi) veya 5-FU ve lökovorin (Mayo Clinic rejimi: 24 hafta boyunca her 28 günde bir 1 ila 5. günlerde 20 mg/m^2 intravenöz lökovorin ve ardından 425 mg/m^2 intravenöz bolus 5-FU) tedavisi için randomize edilmiştir. Kapesitabin, protokole göre popülasyonda hastalıksız sağkalım açısından en azından intravenöz 5-FU/LV ile eşdeğer olmuştur (tehlike oranı 0,92; %95 GA 0,80-1,06). Randomize edilen tüm popülasyonda, hastalıksız ve genel sağkalımda kapesitabin ile 5-FU/LV arasındaki fark için yapılan testler sırasıyla 0,88 (%95 GA 0,77 - 1,01; p = 0,068) ve 0,86 (%95 GA 0,74 - 1,01; p = 0,060) tehlike oranları göstermiştir. Analiz sırasında medyan takip süresi 6,9 yıl olmuştur. Önceden planlanmış çok değişkenli Cox analizinde, bolus 5-FU/LV ile karşılaştırıldığında kapesitabinin üstünlüğü gösterilmiştir. İstatistiksel analiz planında modele dahil edilmek üzere önceden belirlenen faktörler yaş, ameliyattan randomizasyona kadar geçen süre, cinsiyet, başlangıçtaki karsinoembriyojenik antijen (CEA) seviyeleri, başlangıçtaki lenf nodları ve ülke olmuştur. Randomize edilen tüm popülasyonda, kapesitabinin hastalıksız sağkalım (tehlike oranı 0,849; %95 GA 0,739-0,976; p=0,0212) ve genel sağkalım (tehlike oranı 0,828; %95 GA 0,705-0,971; p=0.0203) açısından 5FU/LV'den üstün olduğu gösterilmiştir.

Adjuvan kolon kanserinde kombinasyon tedavisi

Evre III (Dukes C) kolon kanseri hastalarında gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, kontrollü faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisi için oksaliplatin ile kombinasyon halinde kapesitabin kullanımını desteklemektedir (NO16968 çalışması). Bu çalışmada, 944 hasta 24 hafta boyunca 3 haftalık sikluslar halinde kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi) ile birlikte oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik bir infüzyon olarak 130 mg/m^2) tedavisine ve 942 hasta bolus 5-FU ve lökovorin tedavisine randomize edilmiştir. ITT (tedavi edilmesi amaçlanan) popülasyonda, primer analizde hastalıksız sağkalım için, kapesitabin+oksaliplatin 5-FU/LV'den anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir (HR=0,80, % 95 GA=[0.69; 0.93]; p=0.0045). 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı kapesitabin+oksaliplatin için % 71 olurken, 5-FU/LV için % 67 olmuştur. İkincil sonlanım noktası olan nükssüz sağkalım analizi, 0,78 tehlike oranı ile (% 95 GA=[0,67; 0,92]; p=0.0024) 5-FU/LV'ye karşı kapesitabin+oksaliplatin için bu sonuçları desteklemektedir. Kapesitabin+oksaliplatin, 0.87 tehlike oranı ile (% 95 GA=[0.72; 1.05]; p=0.1486) üstün genel sağkalıma doğru bir eğilim, başka bir deyişle, ölüm riskinde % 13 azalma göstermiştir. 5 yıllık sağkalım

kapesitabin+oksaliplatin için % 78 olurken 5-FU/LV için % 74 olmuştur. Etkinlik verileri OS için 59 aylık ve hastalıksız sağkalım için 57 aylık medyan gözlem süresine dayanmaktadır. ITT popülasyonunda advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı kapesitabin+oksaliplatin kombinasyon tedavisi kolunda (%21) 5-FU/LV monoterapi koluna (%9) kıyasla daha yüksek olmuştur.

Metastatik kolorektal kanserde kapasitabin ile monoterapi

Aynı şekilde tasarlanmış çok merkezli, randomize, kontrollü iki faz 3 klinik çalışmadan (SO14695; SO14796) elde edilen veriler metastatik kolorektal kanserde, birinci basamak tedavi olarak kapesitabin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmalarda, 603 hasta kapesitabin ile (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi şeklinde 3 haftalık sikluslar) ve 604 hasta da 5-FU ve lökovorin ile (Mayo rejimi: 28 günde bir 1 ila 5. günlerde, 20 mg/m^2 lökovorin i.v. ve ardından 425 mg/m^2 i.v. bolus 5- FU) tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Tümü randomize edilen popülasyon içinde, toplam hedef yanıt oranları (araştırmacının değerlendirmesi) % 25,7'ye (kapesitabin) karşılık % 16,7 (Mayo rejimi) olarak 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 gün (Mayo rejimi) olmuştur.

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, kapesitabinin oksaliplatin ve bevasizumab (BV) ile kombinasyon halinde kullanımını desteklemektedir. Çalışma iki bölüm içerir: kapesitabin+oksaliplatin veya FOLFOX-4'ü içeren hastaların iki değişik tedavi grubuna randomize edildiği ilk iki kollu bölüm ve onu takip eden 'kapesitabin+oksaliplatin' + plasebo (P), FOLFOX-4+P, 'kapesitabin+oksaliplatin' + BV, FOLFOX-4+BV'yi içeren dört farklı tedavi grubu ile randomize edildiği sonraki 2x2 faktörlü bölüm. Bu tedavi rejimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışma NO16966 tedavi rejimleri

	Tedavi	Başlangıç dozu	Tedavi şeması
FOLFOX-4	Oksaliplatin Lökovorin	85 mg/m^2 IV 2 saat 200 mg/m^2 IV 2 saat	Oksaliplatin her 2 haftanın 1. günü Lökovorin her 2 haftanın 1. ve 2. günü

Veya FOLFOX-4 + Bevasizumab (BV)	5-Fluorourasil	400 mg/m^2 IV bolus 600 mg/m^2 IV 22 saat	5-fluorourasil IV bolus/infüzyon her 2 haftanın 1. ve 2. günü
	Plasebo veya Bevasizumab (BV)	5 mg/kg 30-90 dakika	FOLFOX-4 öncesi, her iki haftanın birinci günü
Kapesitabin+ Oksaliplatin Veya 'Kapesitabin +Oksaliplatin' + Bevasizumab (BV)	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)
	Plasebo veya Bevasizumab (BV)	7,5 mg/kg IV 30-90 dakika	Her 3 haftanın 1. günü Kapesitabin+Oksaliplatin öncesi
5-Florourasil: lökovorinden hemen sonra intravenöz bolus enjeksiyon			

Uygun hasta popülasyonunda ve tedavi amaçlı popülasyonda genel karşılaştırmada FOLFOX-4 içeren kollara kıyasla XELOX içeren kolların progresyonsuz sağkalım açısından eşit etkinliği (non-inferiorite) gösterilmiştir (bkz. Tablo 7). Sonuçlar, genel hayatta kalma açısından XELOX'un FOLFOX-4'e eşdeğer olduğunu göstermiştir (bkz. Tablo 7).

Kapesitabin+oksaliplatin artı bevasizumabın, FOLFOX-4 artı bevasizumaba karşı bir karşılaştırması, önceden belirlenmiş bir keşif analizi olmuştur. Bu tedavi alt grubu karşılaştırmasında progresyonsuz sağkalım açısından FOLFOX-4 artı bevasizumaba kıyasla Kapesitabin+oksaliplatin artı bevasizumab benzer olmuştur (tehlike oranı 1.01 [% 97.5 GA 0.84, 1.22]). Tedavi amaçlı popülasyonda primer analizler zamanındaki medyan takip süresi 1.5 yıl olmuş; ayrıca ilave 1 yıllık takibin ardından yapılan analizlerden elde edilen veriler de tablo 7'ye dahil edilmiştir. Ancak, tedavi sırasındaki PFS analizi genel PFS ve OS analizinin sonuçlarını doğrulamamıştır: FOLFOX-4'e karşı XELOX'un tehlike oranı %97.5 GA 1.07-1.44 ile 1.24 olmuştur. Duyarlılık analizleri, rejim programlarındaki ve tümör değerlendirmelerinin zamanlamasındaki farklılıkların tedavi sırasındaki PFS analizini etkilediğini gösterse de bu sonuç için tam bir açıklama bulunamamıştır.

Tablo 7. Çalışma NO16966'nın eşit etkinlik analizi için temel etkililik sonuçları

PRIMER ANALİZ			
Kapesitabin+Oksaliplatin / 'Kapesitabin+Oksaliplatin' +Plasebo/ 'Kapesitabin+Oksaliplatin' +BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+Plasebo/ FOLFOX-4+BV (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

Randomize, kontrollü bir faz III çalışmada (CAIRO), metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde irinotekan ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 2 hafta süreyle 1000 mg/m^2 başlangıç dozunda kapesitabin kullanımının etkisi incelenmiştir. 820 hasta ardışık tedavi (n=410) ya da kombinasyon tedavisi (n=410) almak üzere randomize edilmiştir. Ardışık tedavi birinci basamak kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kez 1250 mg/m^2), ikinci basamak irinotekan (1. günde 350 mg/m^2) ve üçüncü basamak kapesitabin (14 gün

boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2) ile oksaliplatin (1. günde 130 mg/m^2) kombinasyonundan oluşmuştur. Kombinasyon tedavisi birinci basamak kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2) ile irinotekan (1. günde 250 mg /m^2) (İrinotekan + kapesitabin) ve ikinci basamak kapesitabin (14 gün boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2) artı oksaliplatin (1. günde 130 mg/m^2) kombinasyonundan oluşmuştur. Tüm tedavi siklusları 3 haftalık aralıklarla uygulanmıştır. Birinci basamak tedavide, tedavi amaçlı popülasyonda medyan progresyonsuz sağkalım kapesitabin monoterapisi için 5,8 ay (%95CI 5,1 - 6,2 ay) ve İrinotekan + kapesitabin için 7,8 ay (%95CI 7,0 - 8,3 ay; p=0,0002) olmuştur. Ancak bu durum İrinotekan + kapesitabin ile birinci basamak tedavi sırasında gastrointestinal toksisite ve nötropeni insidansının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (İrinotekan + kapesitabin ve birinci basamak kapesitabin için sırasıyla %26 ve %11).

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda yapılan üç randomize çalışmada İrinotekan + kapesitabin, 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) ile karşılaştırılmıştır. İrinotekan + kapesitabin rejimleri, üç haftalık bir siklusun 1 ila 14. günlerinde günde iki kez 1000 mg/m^2 kapesitabin ve 1. günde 250 mg/m^2 irinotekan içermiştir. En büyük çalışmada (BICC-C), hastalar açık etiketli FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) veya İrinotekan + kapesitabin (n=141) almak üzere ve ayrıca selekoksib veya plasebo ile çift kör tedavi almak üzere randomize edilmiştir. Medyan PFS FOLFIRI için 7.6 ay, mIFL için 5,9 ay (FOLFIRI ile karşılaştırma için p=0.004) ve İrinotekan + kapesitabin için 5,8 ay olmuştur (p=0,015). Medyan OS FOLFIRI için 23,1 ay, mIFL için 17,6 ay (p=0,09) ve İrinotekan + kapesitabin için 18,9 ay olmuştur (p=0.27). İrinotekan + kapesitabin ile tedavi edilen hastalar FOLFIRI'ye kıyasla daha fazla gastrointestinal toksisite yaşamıştır (İrinotekan + kapesitabin ve FOLFIRI için sırasıyla %48 ve %14 diyare).

EORTC çalışmasında hastalar açık etiketli FOLFIRI (n=41) veya İrinotekan + kapesitabin (n=44) almak üzere ve ayrıca selekoksib veya plasebo ile çift kör tedaviye randomize edilmiştir. Medyan PFS ve genel sağkalım (OS) süreleri İrinotekan + kapesitabin için FOLFIRI'ye kıyasla daha kısa olmuş (PFS 5,9 ay ve 9,6 ay ve OS 14,8 ay ve 19,9 ay) ve buna ilaveten İrinotekan + kapesitabin rejimi alan hastalarda aşırı diyare oranları bildirilmiştir (%41 İrinotekan + kapesitabin, %5.1 FOLFIRI).

Skof et al. tarafından yayınlanan çalışmada hastalar FOLFIRI veya İrinotekan + kapesitabin almak üzere randomize edilmiştir. Genel yanıt oranı İrinotekan + kapesitabin kolunda %49 ve FOLFIRI kolunda %48 olmuştur (p=0.76). Tedavi sonunda, İrinotekan + kapesitabin kolundaki hastaların %37'sinde ve FOLFIRI kolundaki hastaların %26'sında hastalık bulgusu

olmamıştır (p=0.56). Toksisite, FOLFIRI ile tedavi edilen hastalarda daha sık bildirilen nötropeni dışında tedaviler arasında benzer olmuştur.

Montagnani et al., mCRC tedavisinde FOLFIRI ve İrinotekan + kapesitabin tedavi rejimlerini karşılaştıran randomize çalışmaların genel bir analizini yapmak için yukarıdaki üç çalışmadan elde edilen sonuçları kullanmıştır. FOLFIRI ile progresyon riskinde önemli bir azalma ilişkilendirilmiştir (HR, 0.76; %95 GA, 0.62-0.95; P <0.01), bu sonuç kısmen kullanılan İrinotekan + kapesitabin rejimlerine karşı zayıf toleransın bir sonucudur.

FOLFIRI + bevasizumab ile İrinotekan + kapesitabin+ bevasizumabı karşılaştıran randomize bir klinik çalışmadan (*Souglakos ve ark., 2012)* elde edilen veriler, tedaviler arasında PFS veya OS açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Hastalar FOLFIRI artı bevasizumab (Kol A, n=167) ya da İrinotekan + kapesitabin artı bevasizumab (Kol B, n-166) almak üzere randomize edilmiştir. Kol B için İrinotekan + kapesitabin rejiminde 14 gün boyunca günde iki kez kapesitabin 1000 mg/m^2 + 1. günde irinotekan 250 mg/m^2 kullanılmıştır. FOLFIRI-Bev ve İrinotekan + kapesitabin-Bev için medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) sırasıyla 10.0 ve 8.9 ay; p=0.64, genel sağkalım sırasıyla 25.7 ve 27.5 ay; p=0.55 ve yanıt oranları sırasıyla %45.5 ve 39.8; p=0.32 olmuştur. İrinotekan + kapesitabin + bevasizumab ile tedavi edilen hastalarda, FOLFIRI + bevasizumab ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek diyare, febril nötropeni ve el-ayak deri reaksiyonu insidansı bildirilmiş ve tedavi ertelemeleri, doz azaltmaları ve tedavi kesilmeleri anlamlı ölçüde artmıştır.

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz II çalışmasından (AIO KRK 0604) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde irinotekan ve bevasizumab ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 2 hafta süreyle 800 mg/m^2 başlangıç dozunda kapesitabin kullanımını desteklemektedir. 120 hasta kapesitabin (iki hafta boyunca günde iki kez 800 mg/m^2 ve ardından 7 günlük dinlenme süresi), irinotekan (3 haftada bir 1. günde 30 dakikalık infüzyon şeklinde 200 mg/m^2) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık infüzyon şeklinde 7.5 mg/kg) içeren modifiye edilmiş bir XELIRI rejimine; 127 hasta kapesitabin (iki hafta boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2 ve ardından 7 günlük dinlenme süresi), oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik infüzyon şeklinde 130 mg/m2) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık infüzyon şeklinde 7.5 mg/kg) tedavisine randomize edilmiştir. Çalışma popülasyonu için ortalama 26.2 aylık takip süresinin ardından, tedavi yanıtları aşağıda gösterildiği gibi olmuştur:

Tablo 8 AIO KRK çalışması için temel etkililik sonuçları

	Kapesitabin+oksaliplatin + bavasizumab (ITT: N=127)	Modifiye edilmiş İrinotekan+kapesitabin + bavasizumab (ITT: N=120)	Tehlike Oranı % 95 GA P değeri
6 ay sonra progresyonsuz sağkalım			
ITT %95 GA	%76 %69-84	%84 %88-90	-
Medyan progresyonsuz sağkalım			
ITT %95 GA	10.4 ay 9.0-12.0	12.1 ay 10.8-13.2	0.93 0.82-1.07 P=0.30
Medyan genel sağkalım			
ITT %95 GA	24.4 ay 19.3-30.7	25.5 ay 21.0-31.0	0.90 0.68-1.19 P=0.45

Kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde kombinasyon tedavisi Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz III klinik çalışmadan (NO16967) elde edilen veriler, metastatik kolorektal kanserin ikinci basamak tedavisinde, kapesitabinin oksaliplatin ile kombinasyon halinde kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, önceden birinci basamak tedavisi olarak fluoropirimidin ile kombinasyon halinde irinotekan tedavi rejimi alan 627 metastatik kolorektal karsinomlu hasta kapesitabin+oksaliplatin ya da FOLFOX-4 ile tedaviye randomize edilmiştir. Kapesitabin+oksaliplatin ve FOLFOX-4'ün (plasebo veya bevasizumab eklemesi olmadan) dozlama takvimi için tablo 9'a bakınız. Protokole göre popülasyon ve tedavi amaçlı popülasyondaki progresyonsuz sağkalım açısından, Kapesitabin+oksaliplatinin FOLFOX-4 ile eşit etkinlikte olduğu kanıtlanmıştır (Bkz. Tablo 9). Tedavi amaçlı popülasyonda primer analizlerin zamanında medyan takip süresi 2.1 yıl olmuştur; ayrıca 6 aylık ilave takibin ardından yapılan analizlerden elde edilen veriler de Tablo 9'a dahil edilmiştir.

Tablo 9. Çalışma NO16967'nin eşit-etkinlik analizi için temel etkililik sonuçları)

PRIMER ANALİZ

Kapesitabin+Oksaliplatin (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 ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88; 1,31) 1,03 (0,87; 1,23)
İLAVE 6 AYLIK İZLEME			
Popülasyon	Olaya Kadar Ortalama Zaman (Gün)		Risk Oranı (%95 GA)
Parametre: Progresyonsuz sağkalım			
EPP ITT	154 143	166 146	1,04 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP ITT	393 363	402 382	1,05 (0,88; 1,27) 1,02 (0,86; 1,21)

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

İleri evre mide kanseri:

İleri evre mide kanserli hastalarda yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz III klinik çalışmadan (mL17032) elde edilen veriler, ileri evre mide kanserinin ilk basamak tedavisinde kapesitabin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada 160 hasta kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2 ve ardından 7 günlük dinlenme süresi) ve sisplatin (her 3 haftada bir 2 saatlik infüzyon şeklinde 80 mg/m^2) tedavisine randomize edilmiştir. Toplam 156 hasta 5-FU (her 3 haftada bir 1 ila 5. günlerde sürekli infüzyonla günde 800 mg/m^2) ve sisplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik infüzyonla 80 mg/m^2) ile tedaviye randomize edilmiştir. Sisplatin ile kombinasyon halinde kapesitabin, protokole göre analizde progresyonsuz sağkalım açısından sisplatin ile kombinasyon halinde 5-FU'ya göre eşit etkinlikte olmuştur (tehlike oranı 0,81; %95 GA 0.63 - 1.04). Medyan progresyonsuz

sağkalım 5.0 aya (5-FU + sisplatin) karşı 5.6 ay (kapesitabin + sisplatin) olmuştur. Sağkalım süresi için tehlike oranı (genel sağkalım) progresyonsuz sağkalım için tehlike oranına benzer olmuştur (tehlike oranı 0.85; %95 GA 0.64 - 1.13). Medyan sağkalım süresi 10.5 ay (kapesitabin + sisplatin) ve 9.3 ay (5-FU + sisplatin) olmuştur.

İleri evre mide kanserli hastalarda kapesitabini 5-FU ile ve oksaliplatini sisplatin ile karşılaştıran randomize çok merkezli faz III çalışmadan (REAL-2) elde edilen veriler, ileri evre mide kanserinin ilk basamak tedavisinde kapesitabin kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 1002 hasta 2x2 faktöriyel tasarımda aşağıdaki dört tedavi kolundan birine randomize edilmiştir:

- ECF: epirubisin (3 haftada bir 1. günde bolus olarak 50 mg/m^2), sisplatin (3 haftada bir 1. günde iki saatlik infüzyon olarak 60 mg/m^2) ve 5-FU (santral ven yoluyla sürekli infüzyon olarak günde 200 mg/m^2).
- ECX: epirubisin (3 haftada bir 1. günde bolus olarak 50 mg/m^2), sisplatin (3 haftada bir 1. günde iki saatlik infüzyon olarak 60 mg/m^2) ve kapesitabin (sürekli olarak günde iki kez 625 mg/m^2).
- EOF: epirubisin (3 haftada bir 1. günde bolus olarak 50 mg/m^2), oksaliplatin (üç haftada bir 1. günde 2 saatlik infüzyon olarak 130 mg/m^2) ve 5-FU (santral ven yoluyla sürekli infüzyon olarak günde 200 mg/m^2).
- EOX: epirubisin (3 haftada bir 1. günde bolus olarak 50 mg/m^2), oksaliplatin (üç haftada bir 1. günde 2 saatlik infüzyon olarak 130 mg/m^2) ve kapesitabin (sürekli olarak günde iki kez 625 mg/m^2).

Protokole göre popülasyondaki primer etkinlik analizleri, 5-FU bazlı rejimlere karşı kapesitabin için (tehlike oranı 0,86; %95 GA 0,8-0,99) ve sisplatin bazlı rejimlere karşı oksaliplatin (tehlike oranı 0,92; %95 GA 0,80-1,1) için genel sağkalımda eşit etkinlik göstermiştir. Medyan genel sağkalım kapesitabin bazlı rejimlerde 10,9 ay ve 5-FU bazlı rejimlerde ise 9.6 ay olmuştur. Medyan genel sağkalım sisplatin bazlı rejimlerde 10.0 ay ve oksaliplatin bazlı rejimlerde 10.4 ay olmuştur.

Kapesitabin ayrıca ileri evre mide kanserinin tedavisi için oksaliplatin ile kombinasyon halinde de kullanılmıştır. Kapesitabin monoterapisi ile yapılan çalışmalar, kapesitabinin ileri evre mide kanserinde etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Kolon, kolorektal ve ileri evre mide kanseri: meta-analiz

Altı klinik çalışmanın (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032 çalışmaları) meta-analizi, gastrointestinal kanserde monoterapi ve kombinasyon tedavisinde 5-FU yerine kapesitabinin kullanılmasını desteklemektedir. Birleştirilmiş analiz, kapesitabin içeren rejimlerle tedavi edilen 3097 hastayı ve 5-FU içeren rejimlerle tedavi edilen 3074 hastayı içermiştir. Medyan genel sağkalım süresi kapesitabin içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda 703 gün (%95 GA: 671;745) ve 5-FU içeren rejimlerle tedavi edilen hastalarda 683 gün (%95 GA: 646;715) olmuştur. Genel sağkalım için tehlike oranı 0.94 (%95 GA: 0.89; 1.00, p=0.0489) olup kapesitabin içeren rejimlerin 5-FU içeren rejimlere göre eşit etkinlikte olduğunu göstermektedir.

Meme kanseri

Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanserinde kapesitabin ve dosetaksel ile kombinasyon tedavisi

Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, bir antrasiklin içeren, sitotoksik bir kemoterapinin başarısız olmasından sonra lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanserli hastaların tedavisi için kapesistabinin dosetaksel ile birlikte kullanımını desteklemektedir. Bu çalışmada, 255 hasta kapesitabin (2 hafta süreyle günde iki kez 1250 mg/m^2 ve ardından 1 haftalık dinlenme süresi) ve dosetaksel (her 3 haftada bir, 1 saatlik intravenöz infüzyon olarak 75 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Toplam 256 hasta tek başına dosetaksel (her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon olarak 100 mg/m^2) ile tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Sağkalım, kapesitabin+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksek olmuştur (p=0,0126). Medyan sağkalım 442 güne (kapesitabin+dosetaksel) karşılık 352 gün (tek başına dosetaksel) olmuştur. Randomize edilen tüm popülasyonda genel objektif yanıt oranları (araştırmacının değerlendirmesine göre) %41,6'ya (kapesitabin+dosetaksel) karşılık, % 29,7 (tek başına dosetaksel) olmuştur (p=0,0058). Hastalığın progresyonuna veya ölüme kadar geçen süre, kapesitabin+dosetaksel kombinasyonu kolunda daha yüksek olmuştur (p<0.0001). Progresyona kadar geçen medyan süre 186 güne (kapesitabin+dosetaksel) karşılık 128 gün (tek başına dosetaksel) olmuştur.

Taksanlar, antrasiklin içeren kemoterapi başarısız olduktan sonra ve antrasiklin tedavisinin endike olmadığı durumlarda kapesitabin ile monoterapi

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 hafta süreyle günde iki defa 1250 mg/m^2 ve bunu izleyen bir haftalık dinlenme periyodu) ile tedavi edilmiştir. Toplam Genel objektif yanıt oranları (araştırmacının değerlendirmesine göre), % 20 (ilk çalışma) ve % 25 (ikinci çalışma) olmuştur. Progresyona kadar geçen medyan süre, 93 gün ve 98 gün olmuştur. Ortalama sağkalım, 384 ve 373 gün olmuştur.

Tüm endikasyonlar:
Birçok endikasyonda (kolon, kolorektal, gastrik ve meme kanseri) kapesitabin monoterapisi veya farklı kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde kapesitabin ile tedavi edilen 4700'den fazla hastadan elde edilen veriler içeren 14 klinik çalışmanın meta-analizi, kapesitabin kullanan ve el-ayak sendromu (EAS) gelişen hastaların EAS gelişmeyen hastalara kıyasla daha uzun bir genel sağkalım süresine sahip olduğunu göstermiştir: medyan genel sağkalım sırasıyla 1100 gün (%95 GA 1007;1200) ve 691 gün (%95 GA 638;754) ve tehlike oranı 0. 61 (%95 GA 0.56; 0.66) olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Kapesitabinin farmakokinetiği 502-3514 mg/m^2/gün doz aralığında değerlendirilmiştir. Kapesitabin, 5'-deoksi-5-florositidin (5'-DFCR) ve 5'-deoksi-5-florouridinin (5'-DFUR) 1. ve 14. günlerde ölçülen parametreleri benzer olmuştur. 5-FU'nun EAA'sı 14. günde %30-%35 daha yüksek olmuştur. Kapesitabin dozunun azaltılması, aktif metabolit için doğrusal olmayan farmakokinetik nedeniyle 5-FU'ya sistemik maruziyeti dozla orantılılığından daha fazla azaltmıştır.

<u>Emilim:</u>
Oral uygulamadan sonra kapesitabin hızlı ve yaygın olarak emilir ve bunu 5'-deoksi-5-fluorositidin (5'-DFCR) ve 5'-deoksi-5-fluoroüridin (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 olmuştur.. $EAA_{0\text{-sonsuz}}$ değerleri ise, mcg.s/mL cinsinden 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 ve 36,3 olmuştur.

Dağılım:

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.

Daha sonra 5'-DFUR'un katalitik aktivasyonu timidin fosforilaz (ThyPase) tarafından gerçekleştirilir. Katalitik aktivasyonda rol oyanayan enzimler tümör dokularında bulunur, ancak genellikle daha düşük seviyelerde olsa da normal dokularda da bulunur. Kapesitabinin 5-FU'ya ardışık enzimatik biyotransformasyonu, tümör dokuları içinde daha yüksek konsantrasyonlara yol açar. Kolorektal tümörler söz konusu olduğunda, 5-FU üretiminin büyük ölçüde tümör stromal hücrelerinde lokalize olduğu görülmektedir. Kolorektal kanser hastalarına oral kapesitabin uygulamasının ardından, kolorektal tümör dokusundaki 5-FU konsantrasyonunun komşu dokulardakine oranı 3.2 (0.9 ile 8.0 aralığında) olarak bulunmuştur. Tümördeki 5-FU konsantrasyonunun plazmadakine oranı 21.4 (3.9 ile 59.9 aralığında) olurken, sağlıklı dokularda konsantrasyonun plazmadakine oranı 8.9 (3.0 ile 25.8 aralığında) olmuştur. Primer kolorektal tümördeki timidin fosforilaz aktivitesi ölçülmüş ve normal bir komşu dokununkinden 4 kez daha yüksek olduğu bulunmuştur. İmmünohistokimyasal çalışmalara göre, timidin fosforilazın büyük oranda tümör stromal hücrelerinde lokalize olduğu görülmüştür.

5-FU, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi tarafından çok daha az toksik olan dihidro-5-florourasile (FUH2) katabolize edilir. Dihidropirimidinaz pirimidin halkasını parçalayarak 5- floro-üreidopropiyonik asit (FUPA) oluşumuna yol açar. Son olarak, β-üreido-propiyonaz FUPA'yı idrarla atılan α-floro-β-alanine (FBAL) parçalar.

Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) aktivitesi hız kısıtlayıcı basamaktır. DPD eksikliği kapesitabinin toksisitesinin artmasına neden olabilir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Eliminasyon:

Kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL'ın eliminasyon yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$ - saat olarak) sırasıyla 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 ve 3.23 olmuştur. Kapesitabin ve metabolitleri ağırlıklı olarak idrarla atılır; uygulanan kapesitabin dozunun %95.5'i idrarda bulunur. Feçesle atılım minimaldir (%2.6). İdrarla atılan başlıca metabolit, uygulanan dozun %57'sine karşılık gelen FBAL'dır. Uygulanan dozun yaklaşık %3'ü idrarla değişmeden atılır.

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

Günde iki kez 1250 mg/m^2 dozda kapesitabin uygulanan 505 kolorektal kanserli hastanın tedavisi sonrasında bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Cinsiyet, başlangıçta karaciğer metastazı olup olmaması, Karnofsky Performans Durumu, total bilirubin, serum albümini, ASAT ve ALAT'ın 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer metastazları nedeniyle hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan kanser hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışmaya göre, bu hastalarda kapesitabinin biyoyararlanımı ve 5-FU'ya maruziyet, karaciğer bozukluğu olmayan hastalara kıyasla artabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan kanser hastalarında yapılan bir farmakokinetik çalışmaya göre, kreatinin klerensinin bozunmamış ilaç ve 5-FU farmakokinetiği üzerinde

etkisi olduğuna yönelik kanıt 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.

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 olmamıştır.. FBAL'nin EAA değeri yaşla birlikte artmıştır (yaşta %20'lik bir artış, FBAL'ın EAA'nında %15'lik artış ile sonuçlanır). Bu artış muhtemelen böbrek fonksiyonundaki değişimden kaynaklanmaktadır.

Etnik faktörler:

Kapesitabinin 14 gün boyunca günde iki kere 825 mg/m^2 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/m^2/gün) sonra saptanamamıştır.

İki yıllık fare karsinojenisitesi çalışması, kapesitabin ile bir karsinojenisite kanıtı ortaya koymamıştır.

Standart fertilite çalışmaları süresince, kapesitabin alan dişi farelerde fertilite 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 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 eğilim olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet çekirdeği:
Laktoz anhidröz (sığır kaynaklı),
Mikrokristalize selüloz,
Kroskarmelloz sodyum,
Hipromelloz 15000,
Magnezyum stearat.

Film kaplama:
Opadry II Pink 32 K (laktoz monohidrat (sığır kaynaklı),
Hipromelloz,
Titanyum dioksit,
Triacetin,
Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KAPEDA 150 mg, kutuda PVC/Al folyo blisterde 60 film kaplı tablet.

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

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İstanbul

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

253/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 16.07.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ