Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/101/kapeda-150-mg-60-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01BC06

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KAPEDA 150 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir film kaplı tablet 150 mg kapesitabin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz anhidröz	14.5 mg
Kroskarmelloz sodyum	19.8 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet. Açık pembe renkli, oblong film 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, lenf nodu metastazı bulunan kolon kanserli hastaların adjuvant tedavisinde oksaliplatinle 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

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Standart doz
KAPEDA tabletleri yemekten sonraki 30 dakika içinde su ile yutulmalıdır.

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 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 izler 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 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 g/m^2 Başlangıç Dozu Hesaplamaları

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

	1000 mg/m^2 Doz Düzeyi (günde 2 kez)				
	Tam Doz 1000 mg/m^2	Her uygulama için alınacak 150 mg tablet ve/veya 500 mg tablet sayısı (her uygulama sabah ya da akşam verilir)		Azaltılmış doz (%75) 750 mg/m^2	Azaltılmış doz (%50) 500 mg/m^2
Vücut Yüzey Alanı (m^2)	Her uygulamada alınacak doz (mg)	150 mg	500 mg	Her uygulamada alınacak doz (mg)	Her uygulamada alınacak doz (mg)
≤ 1.26	1150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 – 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 – 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 - 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 – 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 – 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 – 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Tedavi sırasında doz uyarlamaları

Genel

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

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

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 siklüsü sırasında, 3 veya 4.derece hematolojik toksisiteye işaret eden 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 siklüsünde doz değişimleri	Bir sonraki siklüs 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 siklüsü 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer yetmezliği olan hastalar:
Karaciğer metastazları nedeniyle hafif ve orta düzeyde karaciğer yetersizliği olan hastalarda başlangıç dozu uyarlaması gerekmemektedir. Ancak bu hastalar, dikkatli bir şekilde gözlenmelidir (bkz. bölüm 5.2. ve 4.8.). Ağır karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

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

Eğer hastada tedavi sırasında 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 etkinlik ve güvenilirliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:
KAPEDA 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.

KAPEDA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece advers ilaç reaksiyonları (AİRları) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'ları 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. 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.
İrinotekan ile kombinasyonda: 65 yaş veya üzeri hastalar için KAPEDA'nın başlangıç dozunun günde iki defa 800 mg/m^2'ye azaltılması tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Özel kullanım uyarıları
Diyare:
KAPEDA, bazen şiddetli olabilen diyareye yol açabilir. Şiddetli diyare hastaları dikkatle izlenmeli ve su kaybetmeleri halinde sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Tıbbi açıdan uygun şekilde ve olabildiğince erken, standart diyare önleyici tedavilere (örn.,

loperamid) başlanmalıdır. KUKE KÇG (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu) 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 emilememesi 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. 2. derece (ya da daha yüksek) dehidratasyon ortaya çıktığında, KAPEDA tedavisine derhal ara verilmeli ve dehidratasyon düzeltilmelidir. Hasta rehidrate edilinceye ve herhangi bir aktive edici neden düzeltilinceye ya da kontrol altına alınıncaya değin, tedaviye yeniden başlanmamalıdır. Gerektiğinde aktive edici istenmeyen olaya yönelik, uygulanan doz modifikasyonları uygulamalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

Önlemleri
KAPEDA ile gözlenen kardiyotoksisite spektrumu, diğer fluoropirimidinlerin 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. KAPEDA alan hastalarda kardiyak aritmiler, anjina pektoris, miyokard infarktüsü, kalbin durması, kalp yetmezliği bildirilmiştir (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 Diabetes mellitus veya elektrolit dengesizliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

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

KAPEDA, kütanöz bir toksisite olan el-ayak sendromunu (palmar-plantar eritrodisestezi veya kemoterapiyle indüklenen akral eritem) yol açabilir. Metastatik koşullarda KAPEDA 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, KAPEDA tedavisine ara verilmelidir. 3. derece el ve ayak sendromu sonrasında, izleyen KAPEDA dozları azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2.). 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.

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

KAPEDA hiperbilirübinemiye neden olabilir. Bilirubinde tedaviyle ilgili >3.0xnormal üst sınır artış veya karaciğer aminotransferazında (ALT, AST) tedaviyle ilgili >2.5xnormal üst sınır artış olursa KAPEDA uygulamasına ara verilmelidir. Bilirubin ≤3.0xnormal üst sınır düzeyine veya karaciğer aminotransferazı ≤2.5xnormal üst sınır düzeyine düşerse tedaviye kaldığı yerden devam edilebilir. KAPEDA 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.).

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

Bu tıbbi ürün her dozunda (5 tablet) 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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.).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kumarin antikoagülanlar:

Varfarin ve fenprokumon gibi kumarin türevi antikoagülanlar ile eş zamanlı olarak KAPEDA 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 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 ya da INR) bozulmalar yönüyle düzenli olarak izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda uyarlanmalıdır.

Sitokrom P-450 2C9 substratları:
Sitokrom P450 2C9 izoenzimi tarafından metabolize edildiği bilinen diğer ilaçlar ile kapesitabin arasında ilaç-ilaç etkileşim çalışması yürütülmemiştir. KAPEDA bu tür ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Fenitoin:
KAPEDA 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). KAPEDA ile eş zamanlı olarak fenitoin alan hastalar, yüksek fenitoin plazma konsantrasyonları yönünden düzenli olarak izlenmelidir.

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

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 söz konusudur; 3 majör metabolit (5'-DFUR, 5-FU ve FBAL) üzerinde ise herhangi bir etki bulunmamaktadır.

Lökovorin (LV) (folinik asit):
Kanser hastalarında lökovorinin KAPEDA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Lökovorinin, kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Bununla birlikte, lökovorinin KAPEDA'nın farmakodinamiği üzerine etkisi vardır ve lökovorin tarafından toksisitesi artabilir.

Sorivudin ve analogları:
Literatürde sorivudin ve 5-FU arasında, dihidropirimidin dehidrojenazın sorivudin tarafından inhibisyonundan kaynaklanan, klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi tanımlanmıştır. Fluoropirimidin toksisitesinde artışa yol açan bu etkileşim, fatal potansiyel

taşır. Bu nedenle KAPEDA, 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 KAPEDA tedavisinin başlangıcı arasında en az 4 haftalık bir bekleme periyodu olmalıdır.

Oksaliplatin:
Bevasizumab ile birlikte veya bevasizumab olmaksızın, kapesitabin ve oksaliplatin 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:
KAPEDA 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.). KAPEDA diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, 3 ve 4. derece advers ilaç reaksiyonları (AİRları) ve ilacın bırakılmasına sebep olan AİR'ları yaşlı hastalarda (≥65) genç hastalardan daha fazla yaşanmıştır. Kapesitabin artı dosetaksel kombinasyon tedavisi gören 60 yaş ve üzeri hastaların güvenlilik verilerinin analizi; tedaviyle ilgili 3 ve 4. derece advers olayların, tedaviyle ilgili ciddi advers olayların ve advers olaylar nedeniyle tedaviden erken çekilmelerin görülme oranında 60 yaş altı hastalara kıyasla bir artış göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:
Hekimler, böbrek fonksiyonu bozuk hastalara KAPEDA 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, KAPEDA uygulandığında dikkatle izlenmelidir. Karaciğer metastazlarına veya şiddetli karaciğer yetmezliğine bağlı olmayan karaciğer yetmezliğinin KAPEDA'nın atılması üzerindeki etkileri bilinmemektedir (Bkz. bölüm 5.2. ve 4.2.).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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 kullanılmamalıdır. KAPEDA 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, KAPEDA'nın tek oral uygulamasını içeren bir çalışmada, sütte önemli miktarlarda kapesitabin metabolitleri bulunmuştur. Bu yüzden KAPEDA tedavisi sırasında, emzirmenin kesilmesi gerekmektedir.

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 advers ilaç reaksiyonları (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 ADR'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. ADR'leri sıklıklarına göre sıralamak için aşağıdaki başlıklar kullanılmıştır: çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100, < 1/10) ve yaygın olmayan (≥ 1/1,000, < 1/100). Her sıklık grubunda, ADR'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 ADR'ler listelenmektedir. ADR'ler, toplu analizden sağlanan genel insidansa göre uygun sıklık grubuna eklenmiştir.

Tablo 4 Kapesitabin monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda bildirilen ilişkili ADR'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***
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

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*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Dehidrasyon, İştah kaybı, Kilo kaybı	Diyabet, Hipokalemi, İştah bozukluğu, Malnütrisyon, Hipertrigliseridemi
Psikiyatrik hastalıklar	-	Uykusuzluk, Depresyon	Konfüzyonel durum, Panik atak, Deprese duygudurum, Libido azalması
Sinir sistemi hastalıkları	-	Baş ağrısı, Letarji Baş dönmesi, Parestezi Tat alma duyusunda değişiklik	Afazi, Bellek bozukluğu, Ataksi, Senkop, Denge bozukluğu, Duyusal bozukluk, Periferik nöropati
Göz hastalıkları	-	Lakrimasyonda artış, Konjunktivit, Göz iritasyonu	Görme keskinliğinde azalma, Çift görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları	-	-	Vertigo, Kulak ağrısı
Kalp hastalıkları	-	-	Kararsız angina, Angina pektoris, Miyokard iskemisi, Atriyal 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, Hemoptiz, Astım, Efor dispnesi
Gastrointestinal hastalıklar	İshal, Kusma, Bulantı, Stomatit, Karın ağrısı	Gastrointestinal kanama, Kabızlık, Üst karın ağrısı, Dispepsi, Gaz, Ağız kuruluğu	Barsak tıkanıklığı, Asit, Enterit, Gastrit, Disfaji, Alt karın ağrısı, Özofajit, Karında rahatsızlık, Gastroözofageal reflü hastalığı, Kolit, Dışkıda kan

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*
Hepato-biliyer hastalıklar	-	Hiperbilirubinemi, Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri	Sarılık
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu	Döküntü, Alopesi, Eritem, Deride kuruluk, Kaşıntı, Deride aşırı pigmentasyon, Maküler döküntü, Deri deskuamasyonu, Dermatit, Pigmentasyon hastalığı, Tırnak bozukluğu	Deri ülseri, Döküntü, Ürtiker, Işığa duyarlılık reaksiyonu, Palmar eritem, Yüzde şişme, Purpura
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları	-	Ekstremitede ağrı, Sırt ağrısı, Artralji	Eklemlerde şişme, Kemik ağrısı, Yüz ağrısı, Kas iskelet sertliği, Kas zayıflığı
Böbrek ve idrar hastalıkları	-	-	Hidronefroz, İdrar kaçırma, Hematüri, Noktüri, Kan kreatinin düzeyinde artış
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	-	-	Vajinal kanama
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Yorgunluk, Asteni	Pireksi, Letarji, Periferik ödem, Kırıklık, Göğüs ağrısı	Ödem, Üşüme, Grip benzeri hastalık, Rigor, Vücut sıcaklığında artış
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar	-	-	Blister, Doz aşımı

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 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, 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 ADR'ler, kapesitabin 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 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 ADR'lerin özeti

Vücut Sistemi	**Çok Yaygın** *Tüm dereceler*	**Yaygın** *Tüm dereceler*
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

Vücut Sistemi	Çok Yaygın *Tüm dereceler*	Yaygın *Tüm dereceler*
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, Alt karın ağrısı, Oral disestezi, Oral parestezi, Oral hipoestezi, Karında rahatsızlık
Hepato-biliyer hastalıklar	-	Anormal karaciğer fonksiyonu
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi, Tırnak bozukluğu	Hiperhidroz, Eritematöz döküntü, Ürtiker, Gece terlemeleri
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları	Miyalji, Artralji, Ekstremitede ağrı	Çene ağrısı, Kas spazmları, Çene kilitlenmesi, Kas zayıflığı
Böbrek ve idrar hastalıkları	-	Hematüri, Proteinüri, Renal kreatinin klirensinde azalma, Dizüri
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 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:

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/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'lik 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):
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 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 güvenlilik verilerinin toplu bir analizi temelinde, kapesitabin monoterapisinin kullanılmasıyla ilişkili olmuştur: kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, ani ölüm ve ventriküler ekstrasistoller.

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

d. Özel popülasyonlar
Yaşlı hastalar (bkz. bölüm 4.2):
Kapesitabin monoterapisiyle tedavi edilen ≥60 yaşındaki hastalara ait güvenlilik verilerinin bir analizi ve kapesitabin artı dosetaksel kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların bir analizi, <60 yaşındaki hastalara kıyasla tedavi ile ilişkili derece 3 ve 4

advers reaksiyonların ve tedavi ile ilişkili ciddi advers reaksiyonların insidansında bir artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 60 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında, kapesitabin artı dosetaksel ile tedavi edilen ≥60 yaşındaki daha fazla hasta advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi erken dönemde bırakmıştır.

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

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

Böbrek yetmezliği olan hastalar (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2):
Kapesitabin monoterapisiyle (kolorektal kanser) tedavi edilen, başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalara ait 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 bulunmuştur; tedaviyi erken dönemde bırakma oranlarında da artış görülmüş (ilk iki siklüs sırasında % 21), bu oranlar böbrek yetmezliği olmayan veya hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda % 5 ve % 8 olarak belirlenmiştir.

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 fluoropirimidin karbamat türevidir.
Kapesitabin *in vitro* olarak non-sitotoksiktir. Fakat *in vivo* sitotoksik molekül 5-fluorourasile (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-fluoroüridin] 5-FU'ya çevirebilmektedir) bulunmaktadır.

Normal hücreler ve tümör hücreleri, 5-FU'yu 5-fluoro-2-deoksiüridin monofosfata (FdUMP) ve 5-fluoroüridin trifosfata (FUTP) metabolize eder. Bu metabolitler, hücrenin iki farklı mekanizma tarafından zarar görmesine neden olur. İlk olarak FdUMP ve folat kofaktörü, N5-10-metilentetrahidrofolat, kovalent olarak ternar kompleksi oluşturacak şekilde timidilat sentaza (TS) bağlanır. Bu bağlanma, urasilden timidilat oluşumunu engeller. Timidilat, DNA sentezi için gerekli olan timidin trifosfatın gerekli bir prekürsörüdür; dolayısıyla bu maddenin eksikliği, hücre bölünmesini engelleyebilir. İkinci olarak, nükleer transkripsiyonel enzimler RNA sentezi sırasında üridin trifosfat (UTP) yerine, yanlışlıkla FUTP ile birleşebilir. Bu metabolik hata, RNA işlemi ve protein sentezini engelleyebilir.

Klinik çalışmalar

Kolon ve kolorektal kanser
Adjuvan kolon kanserinde kombinasyon terapisi
Evre III (Dukes C) kolon kanseri hastalarında yürütülen bir çok merkezli, randomize, kontrollü faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, kapesitabinin oksaliplatin ile birlikte (kapesitabin+oksaliplatin), kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanımını desteklemektedir (NO16968 çalışması). Bu çalışmada, 944 hasta 24 hafta boyunca 3 haftalık döngüler halinde kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1000 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi) ile kombine olarak 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 DFS bakımından, kapesitabin+oksaliplatin'in 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 kapesitabin+oksaliplatin için % 71 iken, 5-FU/LV için % 67 olmuştur. Sekonder sonlanım noktası olan rekürrenssiz sağkalımın (RFS) analizi, 0.78 risk oranı ile (% 95 GA=[0.67; 0.92]; p=0.0024) kapesitabin+oksaliplatine karşı 5-FU/LV için bu sonuçları desteklemektedir. Kapesitabin+oksaliplatin, 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 kapesitabin+oksaliplatin için % 78 iken 5-FU/LV için % 74'dür. Sağlanan etkinlik verisi OS için 59 aylık ve DFS için 57 aylık medyan gözlem süresine dayanmaktadır.

Monoterapi – Metastatik kolorektal kanser
Çok merkezli, randomize, kontrollü iki adet faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler kapesitabinin metastatik kolorektal kanserinde, birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklemektedir (SO14695; SO14796). Bu çalışmalarda, 603 hasta kapesitabin ile (günde iki kez 2 hafta 1250 mg/m^2 ve ardından 1 hafta dinlenme süresi şeklinde 3 haftalık döngüler) ve 604 hasta da 5-FU ve lökovorin ile (Mayo rejimi: 20 mg/m^2 lökovorin i.v. ve ardından 425 mg/m^2 i.v. bolus 5-FU, 1 ila 5. günlerde, her 28 günde bir) tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir.

Tümü randomize edilen popülasyon içinde, toplam hedef cevap oranları (araştırmacının değerlendirmesi) % 25.7'ye (kapesitabin) karşılık % 16.7 (Mayo rejimi) bulunmuştur (p<0.0002). Progresyona kadar geçen medyan süre, 140 güne (kapesitabin) karşılık 144 gün (Mayo rejimi) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım, 392 güne (kapesitabin) karşılık 391 gündür (Mayo rejimi).

Kombinasyon tedavisi – Birinci basamak kolorektal kanseri tedavisi
Çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan (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 2x2 faktörlü bölüm. Bu tedavi rejimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 7 Çalışma NO16966 tedavi rejimleri

	Tedavi	Başlangıç dozu	Tedavi şeması
FOLFOX-4 Veya FOLFOX-4 + Bevasizumab (BV)	Oksaliplatin Lökovorin 5-Fluorourasil	85 mg/m^2 IV 2 saat 200 mg/m^2 IV 2 saat 400 mg/m^2 IV bolus 600 mg/m^2 IV 22 saat	Oksaliplatin her 2 haftanın 1. günü Lökovorin her 2 haftanın 1. ve 2. günü 5-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-fluoroursil: IV bolus enjeksiyon lökovorinden hemen sonra			

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

Kapesitabin+oksaliplatin 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 kapesitabin+oksaliplatin artı bevasizumab, benzer idi (risk oranı 1.01 [% 97.5 GA 0.84, 1.22]). Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda primer analizler zamanındaki ortalama izleme, 1.5 yıl idi; aynı zamanda izlemenin ilave 1 yılını takip eden analizlerden elde edilen veriler de aşağıdaki tabloya dahil edilmiştir.

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

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 ITT	241 244	259 259	1.05 (0.94; 1.18) 1.04 (0.93; 1.16)

Parametre: Genel sağkalım			
EPP ITT	577 581	549 553	0.97 (0.84; 1.14) 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 ITT	242 244	259 259	1.02 (0.92; 1.14) 1.01 (0.91; 1.12)
Parametre: Genel sağkalım			
EPP ITT	600 602	594 596	1.00 (0.88; 1.13) 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/m^2'lik bir başlangıç dozunda kapesitabinin kullanımını destekler. Etkinlik, 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/m^2'lik bir başlangıç dozunda kapesitabinin kullanımını destekler. İrinotekan (kapesitabin+irinotekan) ve bevasizumab ile kombine edilmiş kapesitabin ile tedavi için 115 hasta randomize edildi: kapesitabin (7 günlük bir dinlenme periyoduyla izlenen iki haftalığına günde iki defa 800 mg/m^2), irinotekan (3 haftada bir 1. günde 30 dakikalık bir infüzyon olarak 200 mg/m^2) ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık bir infüzyon olarak 7.5 mg/kg); toplam 118 hasta, oksaliplatin artı bevasizumab ile kombine edilmiş kapesitabin ile tedaviye randomize edildi: kapesitabin (7 günlük bir dinlenme periyoduyla izlenen günde iki defa 1000 mg/m^2), oksaliplatin (3 haftada bir 1. günde 2 saatlik bir infüzyon olarak 130 mg/m^2), ve bevasizumab (3 haftada bir 1. günde 30 ila 90 dakikalık bir infüzyon olarak 7.5 mg/m^2). Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda 6 ayda progresyonsuz sağkalım, % 74'e (kapesitabin+oksaliplatin artı bevasizumab) karşı % 80 (kapesitabin+irinotekan artı bevasizumab) idi. Toplam yanıt oranı (tam yanıt artı kısmi yanıt), % 45'e (kapesitabin+oksaliplatin artı bevasizumab) karşı % 47 (kapesitabin+irinotekan 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, 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 7'ye bakınız. Protokol Popülasyonu ve tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonun progresyonsuz sağkalım derecelerinde, kapesitabin+oksaliplatinin FOLFOX-4'den daha aşağı olmadığı kanıtlanmıştır (aşağıdaki tabloya bakınız). Progresyonsuz sağkalım sonuçları OS sonuçları ile aynıdır. Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyonda primer analizlerin zamanında ortalama izleme, 2.1 yıl idi; aynı zamanda izlemenin ilave bir 6 ayını takip eden analizlerden elde edilen veriler de, aşağıdaki tabloya dahil edilmiştir.

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

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

*PPP=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 kapesitabin+oksaliplatinin eşdeğerlik sonuçlarını daha fazla desteklemektedir: 204 güne (FOLFOX-4; 500 hasta) karşı, 193 günlük (Kapesitabin+Oksaliplatin; 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 (kapesitabin+oksaliplatin) bir ortalama OS ile OS bakımından kapesitabin+oksaliplatinin FOLFOX-4'e eşdeğer olduğunu belirtmektedir (risk oranı 1.01 [% 95 GA: 0.87; 1.17]).

Kombinasyon tedavisi – Mide kanseri

Lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserli hastalarla yapılan, çok merkezli, randomize, kontrollü bir faz 3 klinik çalışmadan elde edilen veriler, kapesitabinin lokal ilerlemiş ya da metastatik mide kanserinde birinci basamak tedavi olarak kullanımını

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

Tablo 7 Yeterlilik analizleri için anahtar etkinlik sonuçları (Protokol Popülasyonu, Çalışma ML17032)

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

* Siklooksijenaz (Cox) orantılı modelde ayarsız tedavi etkisi

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

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

Progresyona kadar geçen medyan süre 186 güne (kapesitabin+dosetaksel) karşılık 128 gün (tek başına dosetaksel) olarak bulunmuştur.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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 (Cmaks, mg/mL cinsinden), sırasıyla 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 ve 5.46 olmuştur. Doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı (Tmaks, saat cinsinden) 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 ve 3.34 dük. EAA0-sonsuz değerleri ise, µg.s/mL cinsinden 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 ve 36.3 olmuştur.

Dağılım:

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

Metabolizma:

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

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

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

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

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı-ömrü (t½ - saat cinsinden), kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL için sırasıyla 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 ve 3.23 olarak belirlenmiştir. Kapesitabinin farmakokinetiği 502 - 3514 mg/m^2/gün doz aralığında değerlendirilmiştir. 1. ve 14. günlerde ölçülen kapesitabin parametreleri 5'-DFCR ve 5'-DFUR benzer bulunmuştur. 5-FU'nun EAA'nı, 14. günde % 30-35 daha yüksek bulunmuş, ancak sonra da artış göstermemiştir (22. gün). Terapötik dozlarda kapesitabinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği, 5-FU dışında, dozla orantılıdır.

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

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

Yaşlılar:
Geniş bir yaş aralığındaki (27 ile 86 yaş) hastaları kapsayan ve 65 yaş ve üzerindeki 234 hastayı içeren (% 46) bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşın 5'-DFUR ve 5-FU farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamıştır. FBAL'nin EAA değeri yaşla birlikte artmıştır (yaşta % 20'lik bir artış, FBAL'ın EAA'nında % 15'lik artış ile sonuçlanır). Bu artışın, böbrek fonksiyonlarındaki değişime bağlı olması olasıdır (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2.).

Irk:
Beyaz ırktan 455 hasta (% 90.1), siyah ırktan 22 hasta (% 4.4) ve diğer ırk veya etnikten 22 hasta ile yapılan popülasyon farmakokinetiği analizlerinde, siyah ırk hastalarındaki Kapesitabin farmakokinetik sonuçları beyaz ırk hastalarının sonuçlarından farklı olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geçerli değil.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği: Laktoz anhidröz, mikrokristalize selüloz, kroskarmelloz sodyum, hipromelloz 15000, magnezyum stearat.

Film kaplama: Opadry II Pink 32 K (laktoz monohidrat, hipromelloz, titanyum dioksit, triacetin, kırmızı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin 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.
Bağlarbaşı , Gazi cad. No: 40
Üsküdar / İstanbul
Tel. : 0216 492 57 08 Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
253/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.09.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ