

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Капецитабін Амакса (капецитабін)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Рак – це група захворювань, які характеризується неконтрольованим ростом і поширенням аномальних клітин. Зазвичай колоректальний рак розвивається повільно протягом 10–15 років. Пухлина зазвичай починається як нераковий поліп. Рівень захворюваності на колоректальний рак більш ніж у 15 разів вищий у дорослих віком 50 років і старше, ніж у людей віком від 20 до 49 років. Загалом рівень захворюваності та смертності при колоректальному раку приблизно на 35–40 % вищий у чоловіків, ніж у жінок. Причини цього не до кінця з'ясовані, але, ймовірно, відображають складну взаємодію між гендерними відмінностями у впливі гормонів та факторами ризику. Захворюваність та смертність від колоректального раку найвищі серед афроамериканців; рівень захворюваності на 20 % вищий, а рівень смертності приблизно на 45 % вищий, ніж у білих. Захворюваність і смертність серед інших основних расових/етнічних груп нижчі, ніж серед білих (Американське товариство боротьби з раком, 2013).

Рак шлунку залишається четвертим за поширеністю видом раку і другою за поширеністю причиною смерті від раку у світі. Захворюваність особливо висока у Східній Азії, Східній Європі та деяких регіонах Центральної та Південної Америки, причому серед чоловіків вона приблизно вдвічі вища, ніж серед жінок. Найкраще вивченими факторами ризику раку шлунку є інфекція *Helicobacter pylori*, яка є найсильнішим встановленим фактором ризику раку дистального відділу шлунку, а також чоловіча стать, наявність раку шлунку в сімейному анамнезі і куріння. Хоча деякі фактори, пов'язані із харчуванням та зберіганням продуктів харчування, такі як часте споживання консервованих продуктів, що містять сіль, і харчових нітритів або низьке споживання фруктів і овочів, ймовірно, підвищують ризик раку шлунку, кількісний вплив багатьох факторів харчування залишається невизначеним, частково через обмеження в оцінці впливу і контролі за факторами, що спотворюють результати (Brenner, 2009¹).

Рак молочної залози є найпоширенішою причиною смерті від раку серед жінок у всьому світі. Рівень захворюваності у різних країнах світу відрізняється приблизно в п'ять разів, але він зростає в регіонах, які донедавна мали низький рівень захворюваності. Багато з встановлених факторів ризику пов'язані з естрогенами. Ризик збільшується у разі раннього початку першої менструації, пізній менопаузі та ожиріння у жінок в постменопаузі, а проспективні дослідження показали, що високі концентрації ендogenous естрадіолу пов'язані зі збільшенням ризику. Дітонародження знижує ризик, причому здебільшого у разі ранніх перших пологів і їх більшої кількості; грудне вигодовування, ймовірно, має захисний ефект. І оральні контрацептиви, і гормональна терапія менопаузи спричиняють невелике підвищення ризику раку молочної залози, яке, судячи з усього, зменшується після припинення їх застосування. Алкоголь збільшує ризик, тоді як фізична активність, ймовірно, має захисний ефект. Мутації в певних генах значно підвищують ризик раку молочної залози, але вони становлять меншість випадків (Keu, 2001²).

¹ Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. *Epidemiology of Stomach Cancer*. 2009;472:467-77.

² Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E. *Epidemiology of breast cancer*. 2001 Mar;2(3):133-40.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Капецитабін показаний для ад'ювантного лікування пацієнтів після хірургічного лікування раку товстої кишки III стадії (стадія C за Дьюксом), для лікування метастатичного колоректального раку, для лікування першої лінії метостатичного раку шлунку у комбінації з препаратами на основі платини та для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після невдалої цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія повинна включати антрацикліни. Капецитабін також показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності таксанів і режимів хіміотерапії, що містять антрациклін, або для яких подальша терапія антрациклінами не показана.

За останні 15 років перехід до багатокомпонентних стратегій лікування, що включають різноманітні хіміотерапевтичні препарати та моноклональні антитіла, призвів до покращення показників відповіді та подовження виживаності пацієнтів з поширеним колоректальним раком. Режими CapeOx (капецитабін плюс оксаліплатин), FOLFOX (оксаліплатин) та FOLFIRI (іринотекан) наразі є одними з найпоширеніших методів лікування першої лінії (Cersosimo, 2013³).

Глобально визнаний стандарт хіміотерапії раку шлунку залишається невизначеним при раку шлунка, але нещодавне впровадження активних препаратів «нового покоління», таких як таксани, іринотекан (CPT-11), оксаліплатин, S-1 та капецитабін, дає надію на значне покращення результатів лікування (Nishiyama, 2009⁴).

XELOX (капецитабін і оксаліплатин) є перспективною схемою лікування метастатичного раку молочної залози, яку попередньо лікували антрацикліном, хоча показаний ретельний відбір пацієнтів, а також слід розглядати альтернативні схеми дозування для мінімізації неврологічної захворюваності (Njiaju, 2013⁵).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає даних щодо застосування капецитабіну у педіатричній популяції для лікування раку товстої кишки, колоректального раку, раку шлунку та раку молочної залози. Дослідження застосування капецитабіну вагітним або жінкам, які годують груддю, не проводилися. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах застосування капецитабіну спричиняло ембріолетальність та тератогенність. Капецитабін протипоказаний під час вагітності. Дані щодо впливу капецитабіну на фертильність відсутні.

³ Cersosimo R.J. *Management of advanced colorectal cancer, Part 1.* 2013 Mar 1;70(5):395-406.

⁴ Nishiyama M., Wada S. *Docetaxel: its role in current and future treatments for advanced gastric cancer.* *Gastric Cancer* 12, 132–141 (2009).

⁵ Njiaju U.O., Tevaarwerk A.J., Kim K., Chang J.E., Hansen R.M., Champeny T.L., Traynor A.M., Meadows S., Van Ummersen L., Powers K., Stewart J.A. *Capecitabine and oxaliplatin in combination as first or second-line therapy for metastatic breast cancer: A Wisconsin Oncology Network trial.* *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Mar; 71(3): 613–618.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Шлунково-кишкова (ШКТ) токсичність (Шкідливий вплив на травний канал)	Капечитабін може спричинити виникнення діареї, яка спостерігалась у до 50 % пацієнтів	<ul style="list-style-type: none"> Ретельний нагляд за пацієнтом Споживання рідини та заміщення електролітів у разі необхідності Можливе застосування протидіарейних препаратів (наприклад, лопераміду) Зниження дози капечитабіну, якщо необхідно
Кардіотоксичність (Шкідливий вплив на серце)	Кардіотоксичність була пов'язана з терапією фторпіримідинами, включаючи інфаркт міокарда, стенокардію, аритмію, кардіогенний шок, раптову смерть та електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Ці побічні реакції можуть бути більш поширеними у пацієнтів з історією захворювань коронарних артерій	<ul style="list-style-type: none"> Ретельний нагляд за пацієнтом Пацієнтам зі значними захворюваннями коронарних артерій в анамнезі, порушеннями ритму, стенокардією та захворюваннями серцевого м'яза препарат слід призначати з особливою обережністю
Токсичність у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідин-дегідрогенази (ДПД) (Підвищена можливість виникнення побічних реакцій у пацієнтів, які не мають або мають у дуже низькій кількості певний фермент організму)	Дефіцит ДПД – це рідкісний стан дефіциту певного ферменту, наявний при народженні, який зазвичай не пов'язаний з проблемами зі здоров'ям, якщо пацієнт не отримує певні препарати. Якщо у пацієнта є невизначений дефіцит ДПД і він приймає капечитабін, у нього/неї можуть виникнути тяжкі форми побічних ефектів і навіть небезпечні для життя токсичні стани, що проявляються у вигляді гострого передозування	Капечитабін не можна застосовувати пацієнтам з відомою повною відсутністю активності дигідропіримідин-дегідрогенази (ДПД)
Підвищена токсичність капечитабіну при одночасному прийомі соривудину та аналогів	Підвищена токсичність капечитабіну в результаті такої взаємодії може	<ul style="list-style-type: none"> Капечитабін не можна застосовувати одночасно із соривудином або його хімічно

<p>(Підвищена можливість виникнення побічних реакцій при прийомі капецитабіну разом із соривудином – ліки проти ВІЛ)</p>	<p>потенційно спричинити смерть пацієнта</p>	<p>спорідненими аналогами, такими як бривудин</p> <ul style="list-style-type: none"> • Між закінченням лікування соривудином або його хімічно спорідненими аналогами, такими як бривудин, та початком терапії капецитабіном повинно пройти щонаймешне 4 тижні
<p>Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР)</p> <p>(Шкідливі прояви на шкірі, що можуть становити загрозу для пацієнта)</p>	<p>Капецитабін може викликати тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). При цих реакціях шкіра та слизові сильно реагують на ліки. ССД і ТЕН є невідкладними станами, які зазвичай потребують госпіталізації</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ретельний моніторинг стану пацієнта та збір анамнезу для виявлення можливих факторів ризику • Капецитабін слід назавжди відмінити пацієнтам, у яких під час лікування виникла тяжка шкірна реакція
<p>Долонно-підшовна еритродизестезія (ДПС)</p> <p>(Синдром долоні-стопи)</p>	<p>Можливі побічні реакції різного ступеня тяжкості.</p> <p>Долонно-підшовний синдром I ступеня визначається як оніміння, дизестезія/ парестезія, поколювання, безболісний набряк або почервоніння рук та/або стоп та/або дискомфорт, що не порушує нормальну діяльність пацієнта.</p> <p>Долонно-підшовний синдром II ступеня визначається як болісне почервоніння та набряк рук та/або стоп та/або дискомфорт, що впливає на повсякденну діяльність пацієнта.</p> <p>Долонно-підшовний синдром III ступеня – це волога десквамація, виразки, пухирі та сильний біль рук та/або стоп та/або сильний дискомфорт, через який пацієнт не може працювати або виконувати повсякденну діяльність.</p> <p>Стійкий або тяжкий долонно-підшовний</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ретельне спостереження за пацієнтом • При виникненні синдрому долоні-стопи II або III ступеня, застосування капецитабіну слід перервати доти, доки явище не зникне або інтенсивність не зменшиться до I ступеня. • Після виникнення синдрому долоні-стопи III ступеня слід зменшити наступні дози капецитабіну

	синдром (II ступеня і вище) може з часом призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта	
Розлади з боку судин (Шкідливий ефект на кровоносні судини)	У пацієнтів, які отримували капецитабін, повідомлялося про набряки нижніх кінцівок, підвищений або знижений артеріальний тиск, утворення тромбів, гіперемію, припливи та запалення вен	Ретельний моніторинг пацієнта та вивчення його історії хвороби для виявлення можливих факторів ризику
Спазм коронарних та периферичних судин (Спазм кровоносних судин)	Повідомлялося про спазм судин у пацієнтів, які отримували капецитабін	Ретельний моніторинг пацієнта та вивчення його історії хвороби для виявлення можливих факторів ризику
Розлади з боку рогівки (Шкідливий вплив на рогівку (зовнішній шар ока))	Повідомлялося про порушення з боку рогівки у пацієнтів, які отримували капецитабін	Ретельний моніторинг пацієнта та вивчення його історії хвороби для виявлення можливих факторів ризику
Реакції світлочутливості (Побічні реакції, які виникають після перебування на сонці)	Повідомлялося про реакції фоточутливості у пацієнтів, які отримували капецитабін	Під час терапії капецитабіном слід уникати сильного сонячного світла, солярію та УФ-терапії
Безпека у пацієнтів із наявною порушеною функцією нирок (Безпека у пацієнтів, які мають проблеми з нирками)	Погане функціонування нирок підвищує ризик виникнення побічних ефектів	Зниження дози для пацієнтів з погано функціонуючими нирками. Капецитабін не можна застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Відсутня інформація	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Немає	Не застосовується

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня інформація	Що відомо
Застосування у дітей	Немає даних щодо застосування капецитабіну у педіатричній популяції за показаннями: рак товстої кишки, колоректальний рак, рак шлунку та рак молочної залози

Застосування у період вагітності та годування груддю	Дослідження за участю вагітних жінок, які застосовують капецитабін, не проводились; однак слід припустити, що капецитабін може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах застосування капецитабіну спричиняло ембріолетальність та тератогенність. Ці результати є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. Капецитабін не слід застосовувати під час вагітності. Невідомо, чи проникає капецитабін у грудне молоко людини. У мишей, що годують, було виявлено значну кількість капецитабіну та його метаболітів в молоці. Під час лікування капецитабіном грудне вигодовування слід припинити.
Безпека у пацієнтів з порушеннями функції печінки	Недостатньо даних щодо безпеки та ефективності у пацієнтів з печінковою недостатністю для надання рекомендацій щодо корекції дози. Інформація про порушення функції печінки внаслідок цирозу або гепатиту відсутня. Капецитабін не можна застосовувати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів системи охорони здоров'я про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Жодних післяреєстраційних досліджень не проводилося і не планується.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.1	18.09.2017	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Абдомінальний біль; ▪ Кардіотоксичність; ▪ Дегідратація; ▪ Діарея; ▪ Цукровий діабет або порушення електролітного балансу; ▪ Тромбоз глибоких вен; ▪ Недостатність дигідропіримідин дегідрогенази (ДПД); ▪ Пацієнти літнього віку; ▪ Енцефалопатія; ▪ Жіноча стать; ▪ Долонно-підшовний синдром; 	Первинний ПУР.

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Печінкова недостатність/ холестатичний гепатит/порушення з боку печінки; ▪ Вірусна інфекція герпесу; ▪ Гіперчутливість; ▪ Гіпо- або гіперкальцемія; ▪ Взаємодія із кумаринпохідними антикоагулянтами; ▪ Взаємодія із фолієвою кислотою; ▪ Взаємодія із інтерфероном альфа; ▪ Взаємодія із фенітоїном; ▪ Взаємодія із радіотерапією; ▪ Взаємодія із сорівудином або аналогами; ▪ Обструкція кишечника; ▪ Лактоза; ▪ Нудота; ▪ Нейротоксичність; ▪ Нейтропенія/анемія; ▪ Фебрильна нейтропенія/ панцитопенія/ гранулоцитопенія, тромбоцитопенія/ лейкопенія; ▪ Офтальмологічні ускладнення/ порушення з боку рогівки/кератит; ▪ Перевищення дози; ▪ Легенева емболія; ▪ Стоматит; ▪ Ниркова недостатність; ▪ Сепсис; ▪ Тяжкі шкірні реакції. <p>Важливі потенційні ризики: Не застосовується</p> <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Діти; ▪ Фертильність/Вагітність/Лактація. 	
2.2	05.04.2020	<p>Важливі ідентифіковані ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кардіотоксичність; ▪ Токсичність у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД); ▪ Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР); ▪ Шлунково-кишкова (ШКТ) токсичність; ▪ Долонно-підшовний синдром (ДПС); ▪ Розлади з боку судин; ▪ Підвищена токсичність капецитабіну при одночасному прийомі сорівудину та аналогів; ▪ Спазм коронарних та периферичних судин; ▪ Розлади з боку рогівки; ▪ Реакції світлочутливості; 	<p>ПУР був оновлений для подання заяви на перереєстрацію в Україні відповідно до запропонованого переліку проблем безпеки, затвердженого Координаційною групою з процедури взаємного визнання і децентралізованим процедурам (CMDh).</p>

		<ul style="list-style-type: none">▪ Безпека у пацієнтів із наявною порушеною функцією нирок. <p>Важливі потенційні ризики:</p> <p>Не застосовується</p> <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Застосування у дітей;▪ Застосування у період вагітності та годування груддю;▪ Безпека у пацієнтів з порушеннями функції печінки.	
--	--	--	--