

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Capecitabine Fair-Med. przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

RAK OKRĘŻNICY

Rak okrężnicy (CRC) to jeden z najczęstszych nowotworów na świecie i przeważająca przyczyna chorobowości i umieralności. CRC to ogólnosiątkowy problem zdrowotny. Każdego roku diagnozuje się prawie 800 000 nowych przypadków, prowadzących do 500 000 zgonów. W przypadku zdiagnozowania choroby z przerzutami rokowania są niekorzystne, a wskaźniki przeżycia 5-letniego wynoszą od 5% do 8%. Chemioterapia była głównym sposobem leczenia pacjentów z zaawansowanym CRC. CRC wywodzi się z naturalnego przejścia od zmiany prekursorowej, np. polipa gruczolakowatego do nowotworu, który rozprzestrzenia się w ciągu 10 do 15 lat, co zapewnia szerokie możliwości interwencji i profilaktyki nowotworu.

U niektórych pacjentów występują genetyczne predyspozycje do rozwoju raka okrężnicy, co może wynikać z pewnych chorób dziedzicznych. Pacjenci, u których występują polipy gruczolakowate są bardziej narażeni na rozwój raka okrężnicy.

RAK ŻOŁĄDKA

Rak żołądka to druga najczęstsza przyczyna zgonów z powodu nowotworów na świecie. W państwach zachodnich jego leczenie jest nadal trudne, przede wszystkim dlatego, że u większości pacjentów stadium choroby jest zaawansowane. Przewlekły stan zapalny, narażenie na zróżnicowane kancerogeny i podatność genetyczna należą do czynników związanych z podwyższonym ryzykiem raka żołądka. Przewlekła infekcja H. pylori jest najważniejszą przyczyną gruczolakoraka dystalnej części żołądka. Palenie tytoniu i nawyki żywieniowe (duże spożycie pokarmów konserwowanych solą i/lub wędzonych) odgrywa także ważną rolę we wzroście ryzyka raka, niezależnie lub w połączeniu z wpływem infekcji H. pylori. Niektóre osoby są bardziej narażone na rozwój raka żołądka z powodu podatności genetycznej.

W przypadku zaawansowanego raka żołądka nie ma wątpliwości, iż jedynym sposobem leczenia jest gastrektomia z regionalną dysekcją węzłów chłonnych. Uważa się, że multimodalna terapia obejmująca, poza operacją, chemioterapię lub radioterapię to obiecująca strategia poprawiająca lokalno-regionalną kontrolę raka żołądka.

RAK SUTKA

Rak sutka jest najczęstszym rakiem inwazyjnym u kobiet na świecie. Częstość występowania raka jest najwyższa w Ameryce Północnej i Europie Północnej, a najniższa — w Azji i Afryce. Badania dotyczące wzorców migracji sugerują, że same czynniki genetyczne nie uzasadniają zmiennej częstości występowania w różnych krajach. Rak sutka występuje 100 razy częściej u kobiet niż mężczyzn. Rak sutka w rodzinie uznawany jest za zagrożenie, jeśli u krewnego pierwszego stopnia rak sutka pojawi się przed menopauzą. Historia hormonalna u kobiet wydaje się być czynnikiem ryzyka, ponieważ względne ryzyko raka sutka wydaje się być związane z łączną ekspozycją sutka na estrogen i progesteron. Styl życia (otyłość, brak aktywności fizycznej, picie alkoholu), a także promieniowanie są również czynnikami ryzyka raka sutka.

Leczenie lokalnie zaawansowanego raka sutka wymaga skojarzenia ustrojowej chemioterapii, operacji i radioterapii w celu zoptymalizowania szansy wyleczenia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- RAK OKRĘŻNICY

Kapecytabina wskazana jest w terapii adjuwantowej pacjentów po operacji nowotworu w stadium III (stadium C według Duke'a) oraz w leczeniu CRC z przerzutami.

- RAK ŻOŁĄDKA

Kapecytabina jest wskazana do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny.

- RAK SUTKA

Kapecytabina w skojarzeniu z docetakselem jest wskazana w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (MBC), po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii cytotoksycznej. W skład uprzednio stosowanego schematu chemioterapii powinien wchodzić antybiotyk antracyklinowy. Kapecytabina jest też wskazana do stosowania w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami chemioterapii zawierającymi antybiotyk antracyklinowy bądź w przypadkach, w których dalsze leczenie antybiotykem antracyklinowym nie jest wskazane.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takim wskazaniu jak rak jelita grubego, odbytnicy, żołądka i piersi.

Ponadto dostępne są niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wobec braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, stosowanie tego produktu powinno być ściśle monitorowane u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby bez względu na obecność w tym narządzie przerzutów. Zgodnie z badaniem farmakokinetycznym z udziałem pacjentów onkologicznych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU może ulegać zwiększeniu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

VI.2.4 Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
<u>Kardiotoksyczność</u>	Zaburzenia serca są niezbyt częstymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii.	Nieznana
<u>Toksyczny wpływ na żołądek i jelita</u>	Krwotok w układzie pokarmowym jest częstym zdarzeniem niepożądanym w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii, podczas gdy zaburzenia układu oddechowego występują niezbyt często.	Nieznana
<u>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (HFS)</u>	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (znana także jako zespół ręka-stopą) to bardzo częste zdarzenie niepożądane związane z kapecytabiną.	Nieznana
<u>Bezpieczeństwo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek występującymi przed rozpoczęciem leczenia</u>	Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia)	U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m ² . Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
	jest zwiększona w porównaniu z całością populacji.	modyfikacją dawki leku. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie kapecytabiny.
<u>Podwyższona toksyczność kapecytabiny w przypadku jednoczesnego podawania sorywudyny lub analogów</u>	Opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon.	Kapecytabiny nie wolno stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna. Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną.
<u>Toksyczność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)</u>	U pacjentów z nierozpoznanym niedoborem DPD leczonych kapecytabiną może wystąpić zagrażająca życiu toksyczność przejawiająca się ostrym przedawkowaniem.	Chorzy z rozpoznanym niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej nie powinni być leczeni kapecytabiną.
<u>Skurcz naczyń wieńcowych i obwodowych</u>	W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zidentyfikowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Skurcz naczyń obwodowych jest często obserwowany w przypadku złożonego produktu leczniczego, jednakże występuje niezbyt często w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii.	Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii.

Ryzyko	Co jest znane	Możliwość uniknięcia
<u>Zaburzenia naczyniowe</u> <u>(zakrzepica/zator)</u>	Jednym z najczęściej zgłaszanych i/lub klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była zakrzepica/zator. Zakrzepowe zapalenie żył to częste zdarzenie niepożądane w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii, natomiast zakrzepica żył głębokich występuje niezbyt często.	Nieznana
<u>Schorzenia rogówki</u>	Schorzenia rogówki to rzadkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem, które obserwowano w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.	Pacjenci, szczególnie ci z chorobami oczu w wywiadzie, powinni być starannie kontrolowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. Należy wdrożyć leczenie okulistyczne w przypadkach klinicznie uzasadnionych.
<u>Ciężkie skórne reakcje</u> <u>niepożądane (SCAR), np. zespół</u> <u>Stevens-Johnsona, toksyczno-</u> <u>rozplywna martwica naskórka i</u> <u>pęcherzowe zapalenie skóry</u>	Produkt kapecytabina może powodować ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.	Leczenie produktem kapecytabina powinno być zakończone u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne.
<u>Reakcje nadwrażliwości na</u> <u>światło</u>	Reakcje nadwrażliwości na światło to niezbyt częste zdarzenia niepożądane związane z kapecytabiną.	Nieznana

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	To, co jest znane (włącznie z powodem, dla którego rozważane jest potencjalne ryzyko)
<u>Zapalenie trzustki</u>	W światowej literaturze naukowej donoszono o 2 przypadkach zapalenia trzustki po zastosowaniu kapecytabiny ^{1,2} . Podmiot odpowiedzialny będzie nadal monitorował to zdarzenie.

Brakujące informacje

Ryzyko	Co jest znane
<u>Stosowanie u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią</u>	Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Nie wiadomo czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego i brak danych dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność.
<u>Stosowanie u dzieci</u>	Nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takim wskazaniu jak rak jelita grubego, odbyticy, żołądka i piersi.
<u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</u>	Brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

nie dotyczy

VI.2.6 Planowany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

nie dotyczy