



תאריך: ינואר 2022

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשיר:

Capecitabine Teva 150 mg FCT קפציטבין טבע 150 מ"ג טבליות מצופות

Capecitabine Teva 500 mg FCT קפציטבין טבע 500 מ"ג טבליות מצופות

Contains:

שם וכמות החומר הפעיל:

Capecitabine 150 mg, 500mg per tablets

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Adjuvant Colon Cancer:

Capecitabine Teva is indicated for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage III (Dukes stage C) colon cancer.

Colorectal Cancer:

Capecitabine Teva is indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic colorectal cancer.

Advanced gastric cancer:

Capecitabine Teva is indicated for first line treatment of advanced gastric cancer in combination with chemotherapy.

Breast Cancer Combination Therapy:

Capecitabine Teva in combination with docetaxel is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer after failure of prior anthracycline-containing chemotherapy.

Breast Cancer Monotherapy:

Capecitabine Teva is also indicated for the treatment of advanced or metastatic breast cancer after failure of standard therapy including a taxane unless therapy with a taxane is clinically contraindicated.

עדכונים בעלון לצרכן / בעלון לרופא

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן והעלון לרופא עודכנו, עם החמרות כמפורט מטה. בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום) והסרות מיזע כטקסט מחוק):

עלון לצרכן

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול בקפציטבין טבע, ספר לרופא אם:

- ידוע לך שיש לך מחסר חלקי בפעילות האנזים (DPD) Dihydropyrimidine dehydrogenase.
- יש לך בן משפחה שיש לו חסר חלקי או מלא באנזים (DPD) Dihydropyrimidine dehydrogenase.

[...]

חסר ב-DPD :

חסר ב-DPD הוא מצב נדיר ומולד גנטי אשר בדרך-כלל אינו קשור לבעיות בריאותיות, אלא אם אתה נוטל תרופות מסוימות. אם אתה סובל יש לך מחסר ב-DPD אשר אינו מאובחן ואתה מטופל נוטל בקפציטבין טבע, אתה נמצא בסיכון מוגבר לפתח באופן חריף ומוקדם צורה חמורה של תופעות לוואי חמורות; (כמפורט בסעיף 4 - "תופעות לוואי"). מומלץ לבצע בדיקה לחסר ב-DPD לפני תחילת הטיפול. אם אין לך פעילות של האנזים אסור לך לקחת קפציטבין טבע. אם יש לך פעילות מופחתת של האנזים (חסר חלקי), ייתכן שהרופא שלך ירשום לך מינון נמוך יותר. אם תוצאות הבדיקה לחסר ב-DPD הן שליליות, עדין עלולות להופיע תופעות לוואי חמורות ומסכנות חיים. צור קשר עם הרופא המטפל שלך באופן מיידי אם הינך מודאג לגבי אחת מתופעות הלוואי או אם הבחנת בתופעות לוואי נוספות אשר אינן מזכרות בעלון זה (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי").

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

הפסק ליטול קפציטבין טבע באופן מיידי ופנה לרופא אם מופיע אחד מהתסמינים הבאים:

[...]

- אנגיואדמה: פנה מיידי לטיפול רפואי אם אתה מבחין באחד מהתסמינים הבאים - ייתכן שתזדקק לטיפול רפואי דחוף: התנפחות בעיקר של הפנים, השפתיים, הלשון או של הגרון המקשה על הבליעה או הנשימה, גירוד ופריחה. אלו עלולים להיות סימנים של אנגיואדמה.

חסר ב-DPD: אם ידוע שיש לך חסר באנזים (DPD) Dihydropyrimidine dehydrogenase אתה נמצא בסיכון מוגבר לפתח רעילות אקוטית ומוקדמת ותופעות לוואי חמורות, מסכנות חיים או שעלולות לגרום למוות הנגרמות על ידי קפציטבין טבע (למשל, דלקת ריריות הפה (סטומטיטיס), דלקת ברקמות ריריות, שלשול, ירידה במספר הנייטרופילים בדם (נייטרופניה), רעילות הקשורה למערכת העצבים).

[...]

אם מופיעים, במהלך המחזור הראשון של הטיפול, דלקת ריריות הפה חמורה (סטומטיטיס - פצעים בפה ו/או בגרון), דלקת ברקמות ריריות, שלשול, ירידה במספר הנייטרופילים בדם (נייטרופניה - סיכון מוגבר לזיהומים) או רעילות הקשורה למערכת העצבים ייתכן שיש קשר לחסר ב-DPD (ראה סעיף 2 - "לפני השימוש בתרופה").

[...]

טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ

רח' התאנה 1, פארק תעשייה חמ"ן ת.ד. 975, שוהם 6085001 | טל: 972-3-6864000 | www.tevapharm.com

תופעות לוואי נדירות (rare) תופעות שמופיעות בעד משתמש אחד מתוך 1,000):

[...]

- התנפחות בעיקר של הפנים, השפתיים, הלשון או של הגרון, גירוד ופריחה (אנגיואדמה)

עלון לרופא

4.3 Contraindications

[...]

- In patients with known complete absence of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity deficiency (see section 4.4),

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency

Rarely, unexpected, severe DPD activity is rate limiting in the catabolism of 5-fluorouracil (see section 5.2). Patients with DPD deficiency are therefore at increased risk of fluoropyrimidines-related toxicity (e.g. including for example stomatitis, diarrhoea, mucosal inflammation, neutropenia and neurotoxicity) associated with 5-FU has been attributed to a deficiency of DPD activity.

DPD-deficiency related toxicity usually occurs during the first cycle of treatment or after dose increase.

Complete DPD deficiency

Complete DPD deficiency is rare (0.01-0.5% of Caucasians). Patients with complete low or absent DPD deficiency are at high activity, an enzyme involved in fluorouracil degradation, are at increased risk for severe, of life-threatening, or fatal toxicity and must not be treated with Capecitabine Teva (see section 4.3), adverse reactions caused by fluorouracil. Although DPD deficiency cannot be precisely defined, it is known that patients with certain homozygous or certain compound heterozygous mutations in the *DPYD* gene locus (e.g. *DPYD**2A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants), which can cause complete or near complete absence of DPD enzymatic activity (as determined from laboratory assays), have the highest risk of life-threatening or fatal toxicity and should not be treated with capecitabine (see section 4.3). No dose has been proven safe for patients with complete absence of DPD activity.

Patients with certain heterozygous *DPYD* variants (including *DPYD**2A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants) have been shown to have increased risk of severe toxicity when treated with capecitabine.

The frequency of the heterozygous *DPYD**2A genotype in the *DPYD* gene in Caucasian patients is around 1%, 1.1% for c.2846A>T, 2.6-6.3% for c.1236G>A/HapB3 variants and 0.07 to 0.1% for c.1679T>G. Genotyping for these alleles is recommended to identify patients at increased risk for severe toxicity. Data on the frequency of these *DPYD* variants in other populations than Caucasian is limited. It cannot be excluded that other rare variants may also be associated with an increased risk of severe toxicity.

Partial DPD deficiency

Partial DPD deficiency is estimated to affect 3-9% of the Caucasian population. Patients with partial DPD deficiency are at increased risk of severe and potentially life-threatening toxicity.

טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ

רח' התאנה 1, פארק תעשייה חמ"ן ת.ד. 975, שוהם 6085001 | טל: 972-3-6864000 | www.tevapharm.com

For patients with partial DPD deficiency (such as those with heterozygous mutations in the *DPYD* gene) and where the benefits of capecitabine are considered to outweigh the risks (taking into account the suitability of an alternative non-fluoropyrimidine chemotherapeutic regimen), these patients must be treated with extreme caution and frequent monitoring with dose adjustment according to toxicity. A reduced reduction of the starting dose in these patients may **should** be considered to **limit this** avoid serious toxicity. **DPD deficiency should be considered as a parameter to be taken into account in conjunction with other routine measures for dose reduction.**

Initial dose reduction may impact the efficacy of treatment. In the absence of serious toxicity, subsequent doses may be increased with careful monitoring.

There is insufficient data to recommend a specific dose in patients with partial DPD activity as measured by specific test. It has been reported that the *DPYD**2A, c.1679T>G variants lead to a greater reduction in enzymatic activity than the other variants with a higher risk of side effects. The consequences of a reduced dose for efficacy are currently uncertain. Therefore, in the absence of serious toxicity the dose could be increased while carefully monitoring the patient.

The patients who are tested negative for the above mentioned alleles may still have a risk of severe adverse events.

In patients with unrecognised DPD deficiency treated with capecitabine as well as in those patients who test negative for specific *DPYD* variations, life-threatening toxicities manifesting as acute overdose may occur (see section 4.9). In the event of grade 2-4 acute toxicity, treatment must be discontinued immediately. Permanent discontinuation should be considered based on clinical assessment of the onset, duration and severity of the observed toxicities.

Testing for DPD deficiency

Phenotype and/or genotype testing prior to the initiation of treatment with Xeloda is recommended despite uncertainties regarding optimal pre-treatment testing methodologies. Consideration should be given to applicable clinical guidelines.

Genotypic characterisation of DPD deficiency

Pre-treatment testing for rare mutations of the *DPYD* gene can identify patients with DPD deficiency.

The four *DPYD* variants c.1905+1G>A [also known as *DPYD**2A], c.1679T>G [*DPYD**13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 can cause complete absence or reduction of DPD enzymatic activity. Other rare variants may also be associated with an increased risk of severe or life-threatening toxicity.

Certain homozygous and compound heterozygous mutations in the *DPYD* gene locus (e.g. combinations of the four variants with at least one allele of c.1905+1G>A or c.1679T>G) are known to cause complete or near complete absence of DPD enzymatic activity.

Patients with certain heterozygous *DPYD* variants (including c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants) have increased risk of severe toxicity when treated with fluoropyrimidines.

The frequency of the heterozygous c.1905+1G>A genotype in the *DPYD* gene in Caucasian patients is around 1%, 1.1% for c.2846A>T, 2.6-6.3% for c.1236G>A/HapB3 variants and 0.07 to 0.1% for c.1679T>G.

Data on the frequency of the four *DPYD* variants in other populations than Caucasian is limited. At the present, the four *DPYD* variants (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) are considered virtually absent in populations of African (-American) or Asian origin.

Phenotypic characterisation of DPD deficiency

For phenotypic characterisation of DPD deficiency, the measurement of pre-therapeutic blood levels of the endogenous DPD substrate uracil (U) in plasma is recommended.



Elevated pre-treatment uracil concentrations are associated with an increased risk of toxicity. Despite uncertainties on uracil thresholds defining complete and partial DPD deficiency, a blood uracil level ≥ 16 ng/ml and < 150 ng/ml should be considered indicative of partial DPD deficiency and associated with an increased risk for fluoropyrimidine toxicity. A blood uracil level ≥ 150 ng/ml should be considered indicative of complete DPD deficiency and associated with a risk for life-threatening or fatal fluoropyrimidine toxicity.

[...]

העלון לצרכן ולרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות,
<https://israeldrugs.health.gov.il> וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע.

טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ
רח' התאנה 1, פארק תעשייה חמ"ן ת.ד. 975, שוהם 6085001 | טל: 972-3-6864000 | www.tevapharm.com