



ЗАО ФармаТек
РА, Ереван 0064, ул. Раффии 111

15 ноябрь, 2018

Важное обновление инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Кселода® (капецитабин)

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Учитывая, что ответственным за безопасность лекарственных средств компании Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. в Армении является ЗАО ФармаТек, хотим проинформировать Вас о новых рекомендациях по лечению пациентов с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), получающих терапию препаратом Кселода® (капецитабин).

Резюме:

1. Противопоказания
Данный раздел будет обновлен в связи с добавлением противопоказания для пациентов с установленным полным дефицитом активности ДПД.
 - Обоснование изменений следующее:
 - Пациенты с полным дефицитом активности ДПД страдают от жизнеугрожающей или фатальной токсичности 5-фторурацила (5-ФУ), что приводит к неблагоприятному риску для пациента, принимающего 5-ФУ или капецитабин.
 - Полный дефицит активности ДПД может быть выявлен у пациентов либо в детском возрасте, либо на основании предварительно установленной токсичности 5-ФУ, а также при проведении плановых обследований.
 - Действующие рекомендации (2017, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC), Европейское общество специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей, 2016, (ESMO)) настоятельно требуют избегать использования схем лечения, содержащих 5-ФУ, у пациентов с полным дефицитом активности ДПД. Таким пациентам следует предлагать альтернативные методы лечения.

В связи с неблагоприятным соотношением польза/риск для пациентов с полным



дефицитом активности ДПД, принимающих Кселоду, предлагается внести противопоказание именно для этой подгруппы пациентов.

2. Особые указания

Данный раздел будет обновлен в связи с добавлением информации о возможности проведения исследования на дефицит активности ДПД на основании доступности локальных методов обследования и действующих рекомендаций.

➤ Обоснование обновления следующее:

В последние годы подходы к исследованиям активности ДПД стремительно развиваются и изменяются. В настоящее время доступно несколько методов. Директивы рекомендуют превентивно выявлять ген DPYD в качестве методов определения дефицита активности ДПД у пациентов при повышенном риске явлений тяжелой токсичности.

Несмотря на текущие ограничения в методах определения дефицита активности ДПД, в некоторых случаях такие методики могут стать способом снизить риски. Поэтому владелец регистрационного удостоверения предлагает добавить в раздел «Особые указания» информацию о тестировании дефицита активности ДПД в зависимости от доступных локальных методов исследований и действующих рекомендаций; а также добавить сведения о том, что, в связи с ненадежностью результатов тестирований, по-прежнему существует риск развития жизнеугрожающих явлений токсичности, даже в случае получения отрицательного результата.

Компания Рош активно сотрудничает с органами здравоохранения в целях обновления инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. После одобрения регуляторными органами обновленная информация по препарату Кселода® будет доступна на сайте «НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ по э.адресу: www.pharm.am.

Дополнительная информация в связи с новыми рекомендациями

Включить пациентов с установленным полным дефицитом активности ДПД в раздел «Противопоказания»:

ДПД является исходным скорость-лимитирующим ферментом, участвующим в расщеплении фторурацила (ФУ) для фторпиримидиновых препаратов, таких как 5-ФУ и капецитабин.

Полный дефицит ДПД является аутомным, рецессивным признаком, вызванным мутациями в ДПД гене (DPYD) и встречается у около 0,2% населения. Полный дефицит активности фермента ДПД, проявляющийся в детском возрасте возможно связан с признаками и/или симптомами неврологических аномалий с судорожными

расстройствами, двигательной заторможенностью и задержкой умственного развития. Основываясь на доступных опубликованных литературных данных и пострегистрационных отчетах, полный дефицит активности ДПД является важным идентифицированным риском при лечении препаратом Кселода, т.к. он приводит к накоплению цитотоксического препарата и связан с угрожающими жизни и тяжелыми явлениями токсичности (например, воспаление слизистых оболочек/диарея, нейтропения).

Действующие рекомендации (2017, Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC), Европейское общество специалистов по лекарственной терапии злокачественных опухолей, 2016, (ESMO)) настоятельно рекомендуют избегать использования схем лечения, содержащих 5-фторурацил, у пациентов с полным дефицитом активности ДПД. Таким пациентам следует предлагать альтернативные методы лечения.

Несмотря на предупреждения и предосторожность пациентов с полным отсутствием активности ДПД возникает необходимость указать в разделе «Особые указания» информацию о высоком риске развития жизнеугрожающих или фатальных реакций по причине неблагоприятного соотношения польза/риск для пациентов, принимающих препарат Кселода, с установленным полным дефицитом ДПД. Для этой конкретной подгруппы пациентов предлагается внести противопоказание.

Добавить информацию о возможности проведения тестирования на дефицит активности ДПД в разделе «Особые указания»:

Раннее выявление полного дефицита ДПД у пациентов с повышенным риском развития токсичности при применении капецитабина имеет первостепенное значение. В последние годы методы исследования достигли существенного прогресса в установлении и оценке параметров, позволяющих выявлять повышенную токсичность при применении фторпиримидина. Были открыты новые варианты гена DPYD и методы исследования, и были получены данные об их связи со сниженной активностью фермента ДПД.

Метод генотипирования, основанный на последовательностях гена DPYD, хотя и находится на современном уровне, не способен предсказать дефицит ДПД с соответствующей повышенной токсичностью 5-FU во всех случаях. Это в основном связано с высоким полиморфизмом гена DPYD и наличием других генов (CDA, TYMS, SLC22A7, UMPS и MTHFR), которые прогнозируемы для токсичности фторпиримидина. Низкие частоты аллелей и изменение распределения аллелей по этническому признаку также снижают степень прогнозирования (то есть чувствительность) полинуклеотидов с одним нуклеотидом DPYD и являются важными мерами для реализации генотипирования в обычной клинической практике. Расширенное генотипирование может улучшить прогнозируемость испытаний, но на сегодняшний день обычно не предлагается в клинической практике.



В литературе указывается, что в настоящее время четыре варианта гена DPYD считаются первичными в зависимости от встречаемости среди популяции и установленного влияния на функцию ДПД и риск токсичности: с.190511G> A (rs3918290, также известный как DPYD*2A, DPYD: IVS14 + 1G> A), с.1679T> G (rs55886062, DPYD * 13, p.I560S), с.2846A> T (rs67376798, p.D949V) и с.1129-5923C> G (rs75017182, НарВ3).

Методы фенотипирования, основанные на анализе активности фермента ДПД или альтернативного метода, более точны (то есть имеют более высокую чувствительность) при прогнозировании дефицита ДПД, связанного с токсичностью 5-ФУ, но эти методы гораздо менее развиты и имеют свои собственные ограничения. Однако имеющиеся тесты имеют высокую специфичность, то есть высокую способность точно прогнозировать сильную токсичность у данного пациента.

Хотя в некоторых центрах имеются генотипические и фенотипические скрининговые тесты на дефицит активности ДПД, существуют ограничения для внедрения превентивного тестирования повсеместно, включая низкие частоты аллелей, изменчивость распределения аллелей по этническому признаку и различную распространенность дефицита ДПД в разных странах (3- 5% в ЕС против 0-0,0197% в Азии), низкую чувствительность и переменную доступность методов тестирования во всем мире. В отсутствие надежных методов тестирования ДПД-дефицита по-прежнему сохраняется риск опасной для жизни токсичности, даже при отрицательном результате тестирования для гена DPYD.

Несмотря на текущие ограничения в методах определения дефицита активности ДПД, в некоторых случаях такие методики могут стать способом снизить риски. Поэтому владелец регистрационного удостоверения предлагает добавить в раздел «Особые указания» информацию о тестировании дефицита активности ДПД в зависимости от доступных локальных методов исследований и действующих рекомендаций; а также добавить сведения о том, что, в связи с ненадежностью результатов тестирований, по-прежнему существует риск развития жизнеугрожающих явлений токсичности, даже в случае получения отрицательного результата.

Уведомление о нежелательных явлениях

Просим специалистов здравоохранения сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на препарат Кселода® (капецитабин) в «НАУЧНЫХ ЦЕНТРЕ ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ согласно статье 17 «Закона о лекарствах» РА «Лечебно-профилактические учреждения, аптеки и учреждения и организации, осуществляющие потребление и применение лекарств, обязаны незамедлительно информировать уполномоченный правительственный орган обо всех случаях развития неизвестных побочных реакций» по контактам, приведенным ниже:

Адрес: Армения, Ереван 0051, ул. Комитаса 49/4

Телефон горячей линии: (+374 10) 237265, (+374 98) 773368



Эл. почта: vigilance@pharm.am

Контактная информация

При возникновении каких-либо вопросов по применению препарата Кселода® (капецитабин), пожалуйста, свяжитесь с ответственным за безопасность лекарственных средств компании Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. в Армении, Гаяне Казарян по следующим контактам:

Адрес: Армения, Ереван 0064, ул. Раффии 111

Моб.телефон: +374 91 796688

Адрес э.почты: gayaneh.ghazaryan@gmail.com или moscow.ds@roche.com

С уважением,

Ваган Арушанян
Генеральный директор, ЗАО «ФармаТек»

15.11.18

дата

подпись

Гаяне Казарян
Ответственный за безопасность
лекарственных средств компании Рош в Армении

15.11.18

дата

подпись