



Ֆարմասեք ՍՊԸ  
ՀՀ, Երևան, Ռաֆֆու փ.111, 0064

15 նոյեմբեր, 2018

ՔՄԵԼՈՂԱ® (ԿԱՊԵՑԻՏԱԲԻՆ) ԴԵՂԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՆ ՀՐԱՀԱՆԳՈՒՄ ԴԵՂՈՐԱՅՔԻ ԱՆՎՏԱՆԳՈՒԹՅԱՆԸ ՎԵՐԱԲԵՐՎՈՂ ԿԱՐԵՎՈՐ ՆՈՐԱՑՈՒՄ

Հարգելի առողջապահության մասնագետ,

Ֆարմասեք ՍՊԸ-ն, հանդես գալով Հայաստանում Ֆ.Հոֆֆմանն-Լա Ռոշե ընկերության դեղերի անվտանգության հարցերի պատասխանատու, (այսուհետ Ռոշե) ցանկանում է տրամադրել Ձեզ Քսելոդա® (կապեցիտաբին) դեղով բուժման վերաբերյալ նոր տեղեկատվություն այն պացիենտների համար, ովքեր ունեն այստորոշված դիֆիդրոպիլիմիդին դեֆիդրոգենազա (ԴՊԴ) ֆերմենտի անբավարարություն:

### Ընդհանուր տեղեկություններ

#### 1. Հակացուցումներ

Այս բաժինը նորացվել է, ավելացնելով հակացուցումներ այն հիվանդների համար, որոնց մոտ հաստատվել է դիֆիդրոպիլիմիդին դեֆիդրոգենազայի (ԴՊԴ) ակտիվության լրիվ բացակայություն

- Այս նորացման հիմքում ընկած են հետևյալ պատճառները.
  - Այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ԴՊԴ բացարձակ անբավարարություն, զարգանում է կյանքին սպառնացող կամ մահացու 5-ՖՈՒ-տորքսիկություն, արդյունքում ունենում ենք 5-ՖՈՒ-ի կամ կապեցիտաբինի բուժման բացասական օգուտ/վտանգ հարաբերություն:
  - Հիվանդները, որոնց մոտ առկա է ԴՊԴ պակաս, կարող են հայտնաբերվել մանկական հասակում, կամ նախկինում հայտնաբերված 5-ՖՈՒ-ի տորքսիկության հիման վրա կամ դրա կապակցությամբ թեստավորման ժամանակ:
  - Այս ուղեցույցը(2017 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC),



2016 European Society for Medical Oncology (ESMO)) առաջարկում է խուսափել 5-ՖՈՒ-ի պարունակող բուժման սխեմաներից, այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն լիովին ԴՊԴ անբավարարություն: Նրանց պետք է առաջարկել այլընտրանքային բուժում:

Հաշվի առնելով օգուտ/վտանգ հարաբերության անբարեհաջող արդյունքը՝ այս խմբի հիվանդները ընդգրկվել են “Հակացուցումներ” բաժնում:

2. Զգուշացում և նախազգուշացում

Այս բաժնում ավելացվել են ԴՊԴ անբավարարության հայտնաբերման ախտորոշման ընդհանուր դրույթներ՝ հիմնվելով տեղական հասանելի թեստերի և ընդունված դրույթների վրա:

- Այս նորացման հիմք են հանդիսանում հետևյալ դրույթները.
  - Վերջին տարիներին, ԴՊԴ թեստի հասանելիությունը արագ զարգացավ և փոփոխվեց: Բազմաթիվ մեթոդներ դարձան հասանելի: Ուղեցույցը խորհուրդ է տալիս նախկան բուժումը սկսելը կատարել թեստավորում *DPYD վերաբերյալ* ԴՊԴ անբավարարություն ունեցող և տոքսիկության բարձր վտանգով հիվանդների հայտնաբերման համար:
  - Չնայած ներկա ԴՊԴ անբավարարության թեստավորման սահմանփակումներին, որոշ դեպքերում թեստավորումը կարող է լինել այս վտանգը նվազեցնելու տարբերակ: Այսպիսով, դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը առաջարկում է դեղի կիրառման հրահանգի “Զգուշացում /նախազգուշացում” մասում ավելացնել ԴՊԴ անբավարարության հայտնաբերման թեստի անցկացման պարտադիր անհրաժեշտությունը՝ հիմք ընդունելով տեղային թեստերի հասանելիությունը և ներկա ուղեցույցերի պահանջը, և որ թեստավորման անհուսալիության պատճառով շարունակում է մնալ կյանքին սպառնացող տոքսիկության զարգացման վտանգ, նույնիսկ եթե հետազոտության բացասական արդյունք է ստացվել:

Ռոշը սերտորեն աշխատում է առողջապահության պատասխանատու մարմինների հետ՝ նորացնելու դեղի վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Առողջապահության պատասխանատու մարմինների կողմից Քսելոդա դեղի վերանայված տեղեկատվության հաստատելուց հետո, այն հասանելի կլինի “Ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան Դեղերի բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն”-ի կայքում. [www.pharm.am](http://www.pharm.am):

Հավելյալ տեղեկատվություն նոր խորհուրդների վերաբերյալ

Ընդգրկել ԴՊԴ ակտիվության լրիվ բացակայություն ունեցող հիվանդներին “Հակացուցումներ” մասում:

Դիհիդրոպիրիմիդին դեհիդրոգենազան ֆերմենտն է, որը մասնակցում է 5-ՖՈՒ-ի կապեցիտաբինի քայքայման մեջ:

Ամբողջական ԴՊԴ անբավարարությունը դա աուտոսոմ, ռեցեսիվ հիվանդություն է, որը





առաջանում է ԴՊԴ գենի (*DPYD*) մուտացիայի հետևանքով և հանդիպում է մոտավորապես բնակչության 0.2% - ի մոտ: ԴՊԴ ֆերմենտի (*DPYD*) ակտիվության լրիվ բացակայությունը կարող է ի հայտ գալ մանկական հասակում, որի ժամանակ զարգանում են նյարդաբանական շեղումների նշաններ՝ ցնցումային խանգարումներ, հենաշարժողական ապարատի և մտավոր խանգարումներ:

Հիմք ընդունելով գրականության տվյալները և հետ մարկետինգային զեկույցները, ամբողջական ԴՊԴ ֆերմենտի ակտիվության բացակայությունը հանդիսանում է լուրջ վտանգ Քսելոդայով բուժման համար և բերում է ցիտոտոքսիկ դեղի կուտակմանը, և որպես հետևանք, կյանքի սպառնացող և մահացու տոքսիկության զարգացմանը (օրինակ՝ լոքաթաղանթների բորբոքում /փորլուծություն, նեյտրոպենիա):

Ներկա ուղեցույցները (2017 Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), 2016 Բժշկական Ուռուցքաբանների Եվրոպական հանրության (ESMO)), խստորեն խորհուրդ են տալիս խուսափել 5-ֆլուրուրացիլ պարունակող բուժման սխեմաներից այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ԴՊԴ լրիվ անբավարարություն, և նշանակել այլընտրանքային բուժում:

Չնայած նրան, որ «զգուշացում/ նախազգուշացում» մասում նշված է, որ ԴՊԴ ակտիվության լրիվ բացակայության դեպքում Քսելոդայով բուժումը բերում է կյանքին սպառնացող կամ մահացու ռեակցիաների՝ հաշվի առնելով բացասակն օգուտ վտանգ հարաբերությունը այդ հիվանդները ընդգրկված են նաև հակացուցում բաժնում:

“Զգուշացում/նախազգուշացում” մասում ավելացնել ԴՊԴ-ի անբավարարությունը ստուգելու թեստի մասին ընդհանուր դրույթներ.

ԴՊԴ-ի անբավարարությամբ, կապեցիտաբինի բուժման հետևանքով տոքսիկության զարգացման բարձր վտանգ ունեցող հիվանդների հայտնաբերումը առաջնային նշանակություն ունի:

Վերջին ժամանակներում կատարվել է լուրջ առաջադիմություն ֆտոր-պիրիմիդինի հետ կապված տոքսիկության ցուցանիշների հայտնաբերման և գնահատման մեջ. հայտնաբերվել են նոր *DPYD* ձևերը և թեստավորման ուղիները, հաստատվել է ֆտորուրացիլային տոքսիկության զարգացման մեջ ԴՊԴ ֆերմենտի ակտիվության նվազման դերը:

*DPYD*-ի հաջորդականության վրա հիմնված գենոտիպային հայտնաբերման տեխնիկան, չնայած վերջինիս զարգացման բարձր մակարդակին, հնարավորություն չի տալիս կանխորոշել ԴՊԴ անբավարարությունը, որը կապված է 5-ՖՈւ-ի տոքսիկության հնարավոր բոլոր դեպքերի հետ: Սա հիմնականում կապված է *DPYD*-ի բարձր պոլիմորֆիզմով և որոշ գեների հետ (*CDA*, *TYMS*, *SLC22A7*, *UMPS* և *MTHFR*), որոնք կանխորոշում են ֆտորպիրիմիդինի տոքսիկությունը: Գենի ալելի հանդիպման ցածր հաճախականությունը և տարբերությունը՝ կախված ծագումից, իջեցնում է *DPYD* -ի եզակի նուկլեոտիդի պոլիմորֆիզմի կանխորոշման հնարավորությունը (զգայունությունը) և հրահանգ է գենոտիպավորմանը ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայում: Ընդլայնված գենոտիպավորումը կարող է բարելավել թեստավորման կանխորոշումը, սակայն մինչ այսօր այն չի արվում ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայում:



Գրականության տվյալները առաջարկում են, որ պետք է առաջնահերթորեն հաշվի առնվեն ներկա *DPYD*-ի հետևյալ չորս տարբերակների իջեցված ֆունկցիաները՝ ըստ տեղի բնակչության մեջ տարածվածության և ԴՊԴ-ի ֆունկցիայի վրա ազդեցության ու տոքսիկություն առաջացնելու ունակության. ԴՊԴ c.190511G>A (rs3918290, որը նույնպես հայտնի է որպես *DPYD\*2A*, *DPYD:IVS14+1G>A*), c.1679T>G (rs55886062, *DPYD\*13*, p.I560S), c.2846A>T (rs67376798, p.D949V), և c.1129-5923C>G (rs75017182, HapB3):

Ֆենոտիպային մեթոդները, կախված ԴՊԴ ֆերմենտի ակտիվության անալիզից կամ պտերնատիվ տեխնիկայի օգտագործումից, ավելի ճշգրիտ են (այսինքն ունեն ավելի բարձր զգայունություն) ԴՊԴ անբավարարության հետևանքով 5-ՖՈԻի տոքսիկությունը կանխարգելելու համար, սակայն այս մեթոդները քիչ են զարգացած և ունեն իրենց սահմանափակումները: Չնայած դրան, հասանելի թեստերը ունեն բարձր սպեցիֆիկություն, այսինքն, ունեն ծանր տոքսիկության զարգացման կանխատեսելու բարձր ունակություն ամեն հիվանդի մոտ:

Չնայած, որ ԴՊԴ անբավարարության հայտնաբերման գենոտիպի և ֆենոտիպի սկրինինգային թեստերը հասանելի են որոշակի բժշկական կենտրոններում, դրանց իրականացման համար համաշխարհային մկարդակով կան սահմանափակումներ՝ ավելների ցածր հաճախականություն, ավելների բաշխման տարբերություն ըստ ազգության և տարածքների ԴՊԴ (օրինակ ԵՄ հանդիպող 3-5% Ասիայում հանդիպող 0-0.0197% դիմաց), ցածր զգայունություն և թեստավորման հնարավորության տարբերությունների հասանելիություն ամբողջ աշխարհով: ԴՊԴ-ի անբավարարության թեստավորման հուսալի մեթոդների բացակայության դեպքում, կյանքին սպառնացող տոքսիկության վտանգը շարունակվում է մնալ, նույնիսկ, երբ *DPYD* գենի հայտնաբերման թեստը եղել է բացասական:

Չնայած ԴՊԴ անբավարարության հայտնաբերման թեստերի առկա սահմանափակումներին, որոշ դեպքերում, սա կարող է լինել վտանգը նվազեցնելու միակ տարբերակը: Այսպիսով «Զգուշացում/ նախազգուշացում» մասում դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը նախատեսում է ավելացնել ԴՊԴ անբավարարության թեստավորման անհրաժեշտության մասին տեղեկություն՝ կախված տեղային թեստերի հասանելիությունից և տեղային ուզեցույցերից, և որ թեստավորման անհուսալիության պատճառով շարունակում է մնալ կյանքին սպառնացող տոքսիկության զարգացման վտանգ, նույնիսկ եթե հետազոտության բացասական արդյունք է ստացվել:

***Դեպքերի մասին հայտնելու հորդոր***

Առողջապահության ոլորտի մասնագետները պետք է հայտնեն ցանկացած կողմնակի ազդեցության դեպքի մասին, որը ենթադրաբար կապ ունի Քսելոդա® դեղամիջոցի ընդունման հետ, համաձայն ազգային հաշվետվության պահանջների՝ ակադեմիկոս *Է. Գարրիէլյանի անվան «Դեղերի բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն» ՓԲԸ*, հետևյալ տվյալներով.

Կոմիտաս պող. 49/4, Հայաստան, Երևան 0051,





Ուղիղ զանգ; 234732 + ներքին համար123, 232091 + ներքին համար123  
 Կոդմնակի երևույթների հաղորդման թեժ գծի հեռ.:+374 10 237265; 374 98 773368  
 Կոդմնակի երևույթների հաղորդման էլ.հացե. vigilance@pharm.am

**Կազմակերպության տվյալներ**

Հարցերի կամ Քսելոդա® դեղամիջոցին վերաբերվող ցանկացած հավելյալ տեղեկատվություն ստանալու համար, կարելի է դիմել Հայաստանում Հոֆֆմանն-Լա Ռոշե ընկերության դեղերի անվտանգության մասնագետին՝ Գայանե Ղազարյանին, հետևյալ տվյալներով.

ՖարմաՏեք ՍՊԸ,  
 Հասցե. Բաֆֆի փ. 111, 0064  
 Բջջ.հեռ. +374 91 796688  
 Է.փոստ. [gayaneh.ghazaryan@gmail.com](mailto:gayaneh.ghazaryan@gmail.com) կամ [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com)


Հարգանքներով,

Վահան Արուշանյան,  
 Գլխավոր տնօրեն, ՖարմաՏեք ՓԲԸ

15.11.18 

ամսաթիվ / ստորագրություն

Գայանե Ղազարյան  
 Հայաստանում Ռոշե դեղերի անվտանգության պատասխանատու

15.11.18   
 ամսաթիվ / ստորագրություն