



Извещение для медицинских работников

14.07.2020

Препараты, содержащие 5-фторурацил (в/в), капецитабин и тегафур: тестирование до начала лечения с целью выявления пациентов с дефицитом ДПД, находящихся в группе повышенного риска развития тяжелых токсических явлений

Уважаемый коллега,

Компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (F. Hoffmann-La Roche) по согласованию с Европейским агентством по лекарственным средствам и «Научным Центром Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ хотела бы проинформировать вас о том, что держатели регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, содержащие 5-фторурацил в/в (5-ФУ), капецитабин или тегафур, доводят до вашего сведения следующее:

Резюме

- **Пациенты с частичным или полным дефицитом дигидропиримидин дегидрогеназы (ДПД) при лечении фторпиримидинами (5-ФУ, капецитабином, тегафуром) находятся в группе повышенного риска развития тяжелых токсических явлений.**
- **Перед началом лечения фторпиримидинами рекомендуется проведение фенотипических и/или генотипических тестирований.**
- **Пациентам с подтвержденным полным дефицитом ДПД лечение лекарственными препаратами, содержащими 5-ФУ, капецитабин или тегафур, противопоказано.**
- **У пациентов с частичным дефицитом ДПД рекомендуется рассмотреть назначение сниженной начальной дозы.**
- **Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) фторурацила может улучшить клинические исходы у пациентов, получающих инфузии 5-фторурацила в течение длительного времени.**

Краткая история проблемы безопасности

Фторпиримидины входят в группу противораковых препаратов, включая 5-фторурацил (5-ФУ) и его пролекарственные препараты — капецитабин и тегафур — в различных формах:

- Парентеральный 5-ФУ: компонент стандартной схемы лечения различных злокачественных новообразований, включая колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, молочной железы, а также головы и шеи, использующийся, главным образом, в сочетании с другими противораковыми препаратами;
- Капецитабин: пероральное пролекарство 5-ФУ для лечения колоректального рака, рака желудка и молочной железы;
- Тегифур: пероральное пролекарство 5-ФУ, используемое <в качестве монотерапии или> в сочетании с двумя модуляторами метаболизма 5-ФУ гимерацилом и отерацилом для лечения рака желудка.



Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПД) — это фермент, ограничивающий скорость катаболизма 5-ФУ. Активность ДПД сильно отличается между пациентами. Полный дефицит ДПД встречается редко (у 0,01–0,5 % представителей белой европеоидной расы). Частичный дефицит ДПД, по оценкам, наблюдается у 3–9 % популяции представителей белой европеоидной расы.

Нарушение ферментной функции ДПД повышает риск развития тяжелых или угрожающих жизни токсических явлений у пациентов, принимающих 5-ФУ или его пролекарства. Тяжелые токсические явления могут также развиваться и у пациентов, у которых по результатам анализов не был диагностирован дефицит ДПД.

- Пациенты с полным дефицитом ДПД подвержены высокому риску развития угрожающих жизни или смертельных токсических явлений, поэтому им не следует назначать фторпиримидины.
- Пациенты с частичным дефицитом ДПД находятся в группе повышенного риска развития тяжелых и потенциально угрожающих жизни токсических явлений. В целях снижения риска развития тяжелых токсических явлений рекомендуется начинать лечение со сниженной дозы. Впоследствии доза может быть увеличена при отсутствии серьезных токсических явлений, поскольку эффективность сниженной дозы не подтверждена.

Тестирование до начала лечения с целью определения активности ДПД

Для выявления пациентов, более подверженных риску развития тяжелых токсических явлений, перед началом лечения рекомендуется проверить активность ДПД, несмотря на неопределенности в отношении оптимальных методов анализа.

Как генотипирование кодирующего ДПД гена (DPYD), так и фенотипирование путем измерения уровня урацила в крови признаны приемлемыми методами. В вопросе выбора между генотипированием и фенотипированием следует опираться на <государственные> <клинические> рекомендации.>

Генотипирование

С повышенным риском развития тяжелых токсических явлений связывают четыре варианта генотипа DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3). Другие варианты генотипа DPYD также могут быть связаны с повышенным риском развития тяжелых токсических явлений.

Фенотипирование

С дефицитом ДПД связывают повышение уровня урацила в плазме до начала лечения. Уровень урацила в крови ≥ 16 нг/мл и < 150 нг/мл указывает на частичный дефицит ДПД, а при уровне ≥ 150 нг/мл говорят о полном дефиците ДПД.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) пациентов, получающих 5-ФУ (в/в)

В дополнение к предварительному анализу ДПД, ТЛМ фторурацила может улучшить клинические исходы у пациентов, непрерывно получающих 5-ФУ внутривенно. Целевое значение AUC должно находиться в диапазоне от 20 до 30 мг x ч/л.

Призыв к сообщению о нежелательных явлениях

О подозрениях на тяжелые или угрожающие жизни токсические явления, связанные с приемом лекарственных препаратов, содержащих капецитабин, 5-фторурацил или тегафур, следует сообщать в соответствии с требованиями национальной системы направления спонтанных сообщений в отдел Безопасности Лекарственных Препаратов «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна» АОЗТ в соответствии с локальными требованиями по следующим контактам: адрес: РА, Ереван, пр. Комитаса 49/4, 0051; тел: +37410231682 (вн. 123), гор. линия по сообщениям НЯ: + 3741020050; э.адрес vigilance@pharm.am или веб.страница: www.pharm.am.



Контактные данные компании

Если у вас имеются какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к Гаяне Казарян, Медицинскому Менеджеру продукции компании Рош в Армении по тел.: +374 91796688/э.адрес: gayaneh.ghazaryan@gmail.com; или Нуне Карапетян, Финансовый Менеджер продукции Рош в Армении по тел: + 374 91 721153/э.адрес: nune.karapetyan.roche@gmail.com.

С уважением,

Гаяне Казарян

Медицинский Менеджер, ответственная за продукцию Хоффманн-Ля Рош в Армении

Нуне Карапетян

Финансовый Менеджер по продукции Хоффманн-Ля Рош в Армении