



Інформаційний лист для медичних працівників

Препарати, що містять 5-фторурацил (в/в), капецитабін та тегафур: тестування перед початком лікування для виявлення пацієнтів із дефіцитом дигідропіримідин-дегідрогенази (ДПД), яким загрожує підвищений ризик розвитку тяжкої токсичності

Шановні медичні працівники!

Власники реєстраційних посвідчень на лікарські засоби, що містять 5-фторурацил в/в (5-ФУ), капецитабін та тегафур, спільно з Європейським агентством з лікарських засобів та Державним експертним центром МОЗ України, повідомляють про таке:

Стислий огляд

- **Пацієнти з частковим або повним дефіцитом дигідропіримідин-дегідрогенази (ДПД) мають підвищений ризик розвитку тяжкої токсичності під час лікування фторпіримідинами (5-ФУ, капецитабін, тегафур).**
- **До початку лікування фторпіримідинами рекомендують провести фенотипування та/або генотипування.**
- **Лікування препаратами, що містять 5-ФУ, капецитабін або тегафур, протипоказане пацієнтам із відомим повним дефіцитом ДПД.**
- **Розгляньте можливість зниження початкової дози в пацієнтів із виявленим частковим дефіцитом ДПД.**
- **Терапевтичний моніторинг концентрації фторурацилу в крові може покращити клінічні результати у пацієнтів, які отримують безперервні інфузії 5-фторурацилу.**

Передумови появи проблем безпеки

Фторпіримідини складаються з групи препаратів для лікування онкологічних захворювань, включно з 5-фторурацилом (5-ФУ) та його депо-формами — капецитабіном і тегафуром, у різних формах випуску:

- Парентеральний 5-ФУ: компонент стандартної терапії різних злоякісних новоутворень, включно з колоректальним раком, раком підшлункової залози, шлунка, молочних залоз, голови та шиї, в основному застосовується в комбінації з іншими протипухлинними препаратами;
- Капецитабін: пероральна депо-форма 5-ФУ, показана для лікування колоректального раку, раку шлунка та молочних залоз;

- Тегафур: пероральна депо-форма 5-ФУ, доступна як монотерапія або у комбінації з двома модуляторами метаболізму 5-ФУ, гімерацілом та отерацілом, для лікування раку шлунка.

Дигідропіримідин-дегідрогеназа (ДПД) — фермент, що обмежує швидкість, у катаболізмі 5-ФУ. Активність ДПД має широкий спектр варіабельності. Повний дефіцит ДПД зустрічається рідко (у 0,01–0,5% представників європеїдної раси). За підрахунками частковий дефіцит ДПД припадає на 3–9% популяції європеїдної раси.

Порушення функції ферменту ДПД призводить до підвищеного ризику тяжкої або небезпечної для життя токсичності у пацієнтів, які отримують 5-ФУ або його депо-форми. Незважаючи на негативні результати тестування на дефіцит ДПД, все ж може спостерігатися тяжка токсичність.

- Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик розвитку небезпечної для життя або летальної токсичності; їм заборонено лікуватися фторпіримідинами.
- Пацієнти з частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик розвитку тяжкої та потенційно небезпечної для життя токсичності. Слід зменшити початкову дозу з метою зниження ризику розвитку тяжкої токсичності. Наступні дози можна збільшувати за відсутності тяжкої токсичності, оскільки ефективність зниженої дози не була встановлена.

Тестування ДПД активності до початку лікування

Для виявлення пацієнтів, в яких є ризик розвитку тяжкої токсичності, рекомендують проводити тестування на дефіцит ДПД, незважаючи на невизначеність щодо оптимальної методики тестування.

Як генотипування гена, що кодує ДПД (DPYD), так і фенотипування шляхом вимірювання рівня урацилу в крові є прийнятними методами.

Слід взяти до уваги клінічні рекомендації, що стосуються генотипування або фенотипування ДПД.

Генотипування

Чотири варіанти генотипу DPYD (с.1905 + 1G > A, с.1679T > G, с.2846A > T та с.1236G > A/НарВ3) пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої токсичності. Інші рідкісні варіанти генотипу DPYD також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку тяжкої токсичності.

Фенотипування

Дефіцит ДПД пов'язаний з підвищеним рівнем урацилу в плазмі крові ще до початку лікування. Рівень урацилу в крові в межах ≥ 16 нг/мл та < 150 нг/мл свідчить про частковий дефіцит ДПД, тоді як ≥ 150 нг/мл вказує на повний дефіцит ДПД.

Терапевтичний моніторинг пацієнтів, які отримували 5-ФУ (в/в)

На додаток до попереднього тестування ДПД, терапевтичний моніторинг рівня фторурацилу в крові може покращити клінічні результати у пацієнтів, які отримували безперервні в/в інфузії 5-ФУ. Вважається, що цільова AUC має становити від 20 до 30 мг х год/л.



Заклик до повідомлення про побічні реакції

Про підозру на тяжку та небезпечну для життя токсичність препаратів, що містять капецитабін, а також про будь-які підозрювані побічні реакції слід повідомляти через національну систему для спонтанних повідомлень <https://aisf.dec.gov.ua> Також прохання, повідомляти про будь-які побічні реакції при застосуванні капецитабіну за електронною адресою ukraine.safety@roche.com або за телефоном +380 (44) 354 30 40, або звернувшись до офісу компанії: ТОВ «Рош Україна», вул. П. Сагайдачного, 33, м. Київ, 04070.

Контактні особи компанії

При виникненні будь-яких питань, будь ласка, зверніться до ТОВ «Рош Україна»: 04070, Київ, вул. П. Сагайдачного, 33
Телефон: +380 (44) 354 30 40
Факс: +380 (44) 354 30 41

www.roche.ua

З повагою,

Начальник підвідділу з регуляторних питань

Уповноважена особа за довіреністю

Мошніна О. І.

+380443543040

Roche Ukraine LLC

Roche Ukraine LLC
33, P. Sagaidachnogo str.,
04070 Kiev, Ukraine



Власюк Т. В.

Мошніна О. І.

ТОВ «РОШ Україна»
вул. П. Сагайдачного, 33
Київ, 04070, Україна

Tel.: +38 (044) 354-30-40
Fax: +38 (044) 354-30-41