

## **Письмо-обращение к специалистам здравоохранения касательно использования препарата Кселода (капецитабин)**

*Уважаемые работники здравоохранения,  
Компания Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. хотела бы 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:*

- У пациентов с полным дефицитом активности ДПД наблюдается  
жизнеугрожающая или фатальная токсичность 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 [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz) и [www.roche.kz](http://www.roche.kz).

### **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-ФУ, 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, 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.*

#### **Контактная информация для сообщений о нежелательных явлениях**

*Специалистам здравоохранения следует сообщать обо всех случаях нежелательных явлений, предположительно связанных с применением препарата Кселода (капецитабин), в соответствии с действующим законодательством. Такие сообщения вы можете передать в компанию ТОО «Рош Казахстан» по телефону +7(727) 321-24-24 (офис) или по электронной почте [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), а также непосредственно в Центр по фармаконадзору и мониторингу побочных действий ЛС и МИ РГП на ПХВ НЦЭЛС в виде заполненной карты-сообщения.*

#### **Контактные данные компании ТОО «Рош Казахстан»**

*Просим обращаться в компанию ТОО «Рош Казахстан» в том случае, если у вас возникнут вопросы по применению препарата Кселода по телефону +7(727) 321-24-24 (офис) или по электронной почте [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.medinfo@roche.com](mailto:kz.medinfo@roche.com).*