

Tibb işçisini məlumatlandırma məktubu

11 aprel 2019

Mövzu: XELODA® (CAPECITABINE) dərman vasitəsinin təyinatına dair yenilənmiş vacib təhlükəsizlik məlumatı

Hörmətli tibb işçisi,

Bu məktubun məqsədi sizi, XELODA® (CAPECITABINE) dərman vasitəsinin istifadə təlimatında yeni təhlükəsizlik məlumatı və dihidropirimidin hidrogenaz (DPD) çatışmazlığı olan xəstələrin Xeloda (kapesitabin) ilə müalicəsinə dair yeni tövsiyələr barədə məlumatlandırmaqdır. Bu məktub “F.Hoffman-La Roche Ltd, İsviçrə” şirkətinin (bundan sonra Roche) verdiyi məlumatlara əsasən Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzinin Farmakonəzarət sektoru ilə razılaşdırılaraq hazırlanmışdır. Məktuba www.pharma.az internet saytından da baxa bilərsiniz.

Qısa xülasə

1. Əks göstərişlər bölməsi
Bu bölmə “dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) aktivliyinin tam yoxluğu bilinən pasiyentlərdə” əks göstərişinin əlavə olunması üçün yenilənmişdir.
 - Yenilənmə üçün əsaslandırma aşağıdakı kimidir:
 - Tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlərin həyati təhlükəyə və ya ölümcül 5-FU toksikliyinə məruz qalması nəticəsində 5-FU və ya kapesitabin ilə müalicə olunan pasiyentlər üçün arzuolunmaz fayda-risk nisbətinin yaranması.
 - Tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlər uşaqlıq dövründə və ya əvvəllər təyin olunmuş 5-FU toksikliyinə əsaslanaraq və ya test olunaraq müəyyən oluna bilərlər.
 - Hazırkı təlimatlar (2017 Klinik Farmakogenetik Tətbiq Konsorsiumu (CPIC), 2016 Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyəti (ESMO)) tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlərdə 5-FU tərkibli müalicə rejiminin istifadəsindən imtina təkidlə tövsiyə edir və bu pasiyentlərə alternativ müalicə təklif edilməlidir.Xeloda ilə müalicə olunan məlum tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlərdə bu arzuolunmaz fayda-risk nisbəti ilə əlaqədar olaraq, bu xüsusi sub-populyasiyada əks göstəriş kimi təklif olunur.
2. Xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri bölməsi
Bu bölmə yerli test imkanına və hazırkı təlimatlara əsaslanaraq DPD çatışmazlığı üçün testin mümkünlüyü haqqında ümumi sözlərin əlavə olunması üçün yenilənmişdir.
 - Yenilənmə üçün əsaslandırma aşağıdakı kimidir:

Son illərdə DPD testinə yanaşmalar sürətlə inkişaf edir və dəyişir. Bununla bağlı bir neçə metod var. Təlimatlarda, DPD çatışmazlığı olan pasiyentlərdə şiddətli toksikliyin artması riskini müəyyənləşdirmək üçün, seçim kimi DPYD variantlarının ilkin sınaqması(test olunması) təklif olunur. DPD-çatışmazlığı testinin mövcud

məhdudiyətlərinə baxmayaraq, bəzi hallarda testlər bu riski minimuma endirmək üçün bir seçim ola bilər. Buna görə də, dərman vasitəsinin dövlət qeydiyyatı haqqında vəsiqənin sahibi yerli test imkanına və hazırkı təlimatlara əsasən DPD çatışmazlığı testi ilə bağlı xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bir şərh əlavə etməyi təklif edir və test etibarsızlığı üzündən, hətta testin nəticəsi mənfi alınsa belə həyat üçün təhlükəli toksiklik riski vardır.

Roche dərman vasitəsinin istifadəsi haqqında məlumatları yeniləmək üçün səhiyyə orqanları ilə sıx əməkdaşlıq edir. Səhiyyə orqanları tərəfindən təsdiqləndikdən sonra, yenilənmiş Xeloda dərman vasitəsinin istifadə təlimatı www.pharma.az internet saytıdan da əlçatan olacaq.

Yeni tövsiyələr fonunda əlavə məlumat

'Məlum tam DPD çatışmazlığı sindromu olan xəstələr'i əks göstəriş bölməsinə daxil etmək üçün:

Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) sürəti məhdudlaşdıran ilkin ferment olub, 5-FU və kapesitabin kimi fluorpirimidin preparatları üçün fluorourasil deqradasiyasında iştirak edir.

Kompleks DPD çatışmazlığı DPD genində (DPYD) mutasiyaların yaratdığı otozomal, resessiv xüsusiyyətdir və əhəlinin təxminən 0,2%-də rast gəlinir. Körpəlik dövründə baş verən DPD ferment aktivliyinin tam olmaması ehtimal ki, nevroloji anormallıq əlamətləri və / və ya simptomlarına, konvulsiv pozğunluqlara, motor gecikməsinə və zehni geriliyə səbəb olur.

Mövcud dərc olunmuş ədəbiyyatdan və post marketing hesabatlarından götürülmüş sübutlara əsasən, DPD fermentinin tam çatışmazlığı Xeloda qəbul edən pasiyentlərin müalicəsi üçün müəyyənləşdirilmiş əhəmiyyətli bir riskdir, çünki sitotoksik dərmanın yığılmasına gətirib çıxarır və ağır həyati təhlükə və ölümcül toksiklik (məsələn, mukoza iltihabı / diareya, neytropeniya) ilə əlaqələndirilir.

Hazırkı təlimatlarda (2017 Klinik Farmakogenetik Tətbiq Konsorsiumu (CPIC), 2016 Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyəti (ESMO)), tam DPD çatışmazlığı olan stasionar pasiyentlərdə 5-fluorurasilin istifadəsindən imtina olunmasını təkidlə tövsiyə edir, bu pasiyentlərə alternativ müalicə təklif edilməlidir.

Hərçənd, DPD aktivliyinin tam yoxluğu müşahidə olunan pasiyentlər üçün xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri bölməsinə həyati təhlükəli və ya ölümcül reaksiyalara səbəb olduğu və Xeloda ilə müalicə olunan məlum tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlər üçün bu arzuolunmaz fayda-risk nisbəti səbəbindən bu sub-populyasiyada əks göstəriş olduğu təklif olunur.

Xəbərdarlıqlar və ehtiyat tədbirləri bölməsində DPD çatışmazlığı üçün test imkanı barədə ümumi sözlər əlavə etmək:

Kapesitabin dərman vasitəsi ilə müalicəyə cavab olaraq toksiklik riskinin artması ilə tam DPD çatışmazlığı olan pasiyentlərin erkən tanınması son dərəcə vacibdir.

Son illərdə aparılmış tədqiqatlarda fluorpirimidin artması ilə əlaqədar toksikliyin proqnozlaşdırılması yolu ilə parametrlərin müəyyənləşdirilməsində və qiymətləndirilməsində mühüm irəliləyişlər əldə edilmişdir. Yeni DPYD variantları və test metodları aşkar edilmiş və bu DPD ferment aktivliyinin azaldılması ilə əlaqələndirilmişdir.

DPYD sıralaması əsasında, genotipləşmə üsulu kifayət qədər inkişaf etməsinə baxmayaraq, bütün hallarda 5-FU toksikliyi ilə artan DPD çatışmazlığını proqnozlaşdırma bilmir. Bu, əsasən, DPYD-in yüksək polimorfizi və digər genlərin mövcud olmasına (CDA, TYMS, SLC22A7, UMPS və MTHFR) əsasən, fluorpirimidin toksikliyinə qabaqcadan bilinməsidir. Allellərin aşağı tezlikləri və allel bölgüsünün etnik əlamətlər üzrə dəyişməsi əlavə olaraq DPYD tək nükleotid

polimorfizmləri ilə polinukleotidlərin proqnozlaşdırma gücünü (yəni həssaslığını) zəiflədir və müntəzəm klinik praktikada genotiplərin tətbiq edilməsi üçün əhəmiyyətli xəbərdarlıqlardır. Genişləndirilmiş genotipləşmə testin proqnozlaşdırılmasını artırır, amma klinik praktikada müntəzəm olaraq təqdim edilmir.

Ədəbiyyatda göstərilmişdir ki, hazırda dörd azalmış funksiyanın DPYD variantları populyasiya tezliyi və DPD funksiyasına və toksiklik riskinə təsiri ilə əlaqədar əsas əlaqələrdən hesab olunur: c.190511G>A (rs3918290, DPYD*2A, DPYD:IVS14+1G>A kimi də tanınır), c.1679T>G (rs55886062, DPYD*13, p.I560S), c.2846A>T (rs67376798, p.D949V), və c.1129-5923C>G (rs75017182, HapB3).

DPD ferment aktivliyinin və ya alternativ bir texnikanın analizinə əsaslanan fenotipləmə üsulları, 5-FU toksikliklə bağlı DPD çatışmazlığını proqnozlaşdırmaqda daha doğrudur (yəni daha yüksək həssaslıq), lakin bu üsullar çox az inkişaf etmiş və öz məhdudiyyətləri vardır. Bununla belə, mövcud testlər yüksək bir spesifikasiyaya malikdir, yəni müəyyən bir pasiyentdə şiddətli toksikliyin dəqiq şəkildə dəqiqləşdirilməsi qabiliyyətinə malikdir.

DPD çatışmazlığı üçün genotipik və fenotipik yoxlama testləri bəzi mərkəzlərdə mövcud olsa da, aşağı allel tezlikləri, allel bölgüsünün etnik mənsubiyyətə görə dəyişkənliyi və DPD çatışmazlığının müxtəlif yayılma dərəcəsi (AB-də 3-5%-ə qarşı Asiyada 0-0.0197%), aşağı həssaslıq və sınaq üsullarının dəyişkən mövcudluğu daxil olmaqla dünyanın müxtəlif ərazilərində qabaqlayıcı sınaqların tətbiqi üçün məhdudiyyətlər var. DPD-çatışmazlığı testinin etibarlı metodları olmadıqda, nəticə DPYD geni üçün mənfi olduqda belə həyati təhlükəli toksiklik riski qalmaqda davam edir.

DPD-çatışmazlığı testinin mövcud məhdudiyyətlərinə baxmayaraq, bəzi hallarda testlər bu riski minimuma endirmək üçün bir seçim ola bilər. Buna görə, dərman vasitəsinin dövlət qeydiyyatı haqqında vəsiqənin sahibi yerli testin mövcudluğu və hazırkı təlimatlara əsasən DPD çatışmazlığı testinin aparılması üçün xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri bölməsinə şərh əlavə etməyi təklif edir; hətta mənfi test nəticəsi alındıqda belə testin etibarsız olması səbəbindən, həyati təhlükəli toksiklik riski qalmaqda davam edir.

Əlavə təsir haqqında bildirişin vacibliyi

Kseloda dərman vasitəsinə istifadədə edərkən yuxarıda göstərilən təhlükəsizlik xəbərdarlıqlarına diqqət edilməsini və bu dərman vasitələrinin istifadəsi zamanı yaranan əlavə təsirlər haqqında məlumatları Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Analitik Ekspertiza Mərkəzi Farmakonəzarət Sektoruna (Ünvan: AZ1065, Azərbaycan Respublikası; Bakı şəh., C.Cabbarlı küç.34.; Faks: (+99412) 596-07-16 ; e-mail: adr@pharma.az ; Tel.:(+99412) 596-05-20 Qaynar xətt (+99412) 596-07-12) və ya Roche ofisinə (Tel.:(8495) 229-29-99 və ya e-mail: moscow.ds@roche.com) və ya "Həyat Pharm" MMC ofisinə (Tel.:(+99412) 567-22-86) və ya e-mail: gunay.m.roche@gmail.com) bildirməyinizi xatırladıq.

Hörmətlə,

"Həyat Pharm" MMC

Məmmədova Günay
Farmakonəzarət üzrə məsul şəxs

