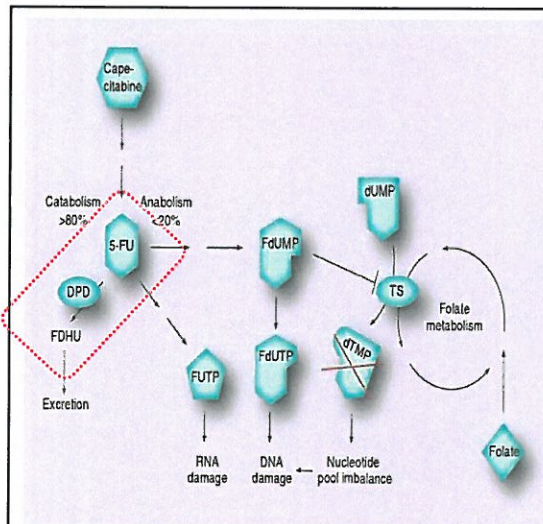


De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NUEVAS RECOMENDACIONES ACERCA DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DEFICIENCIA DE LA ENZIMA DIHIDROPIRIDINA DESHIDROGENASA QUE ESTÉN EN TRATAMIENTO CON XELODA®

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:



Capecitabina es un fármaco antineoplásico precursor del citotóxico 5-fluoruracilo (5-FU), utilizado para el tratamiento del cáncer de mama y colon.

Este antineoplásico antimetabolito sufre una serie de reacciones enzimáticas para la formación de bases pirimidínicas falsas (FUTP: trifosfato de fluoxuridina (FUTP) y trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP) que se intercalan respectivamente en las cadenas de RNA y DNA, inhibiendo el alargamiento de las cadenas de ácidos nucleicos recién formadas.

En el metabolismo de capecitabina interviene la dihidropirimidina deshidrogenasa, una enzima que participa en la degradación de 5-FU a un compuesto inactivo. Se estima que más del 80 % del 5-FU administrado es detoxificado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas; por lo que la deficiencia de esta enzima disminuye la tasa catabólica de 5-FU con el consiguiente aumento de la toxicidad.

A través de nota de 4 de febrero de 2015, el Laboratorio F. Hoffmann-La Roche S. A. comunicó nuevas recomendaciones acerca del tratamiento de pacientes con deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que estén en tratamiento con Xeloda® (Capecitabina).

Antecedentes de las nuevas recomendaciones

Los ensayos de la actividad enzimática de la DPD son actualmente poco confiables. A los pacientes no se les hace un tamizaje de rutina para ninguna de las variantes genéticas (polimorfismo de DPYD o actividad enzimática de DPD) antes del tratamiento. La deficiencia de la DPD plantea un espectro de riesgo que va desde un riesgo mínimo a un potencial para toxicidad grave y un desenlace fatal.

La contraindicación actual "al igual que con otras fluoropirimidinas, Xeloda está contraindicada en pacientes que tengan una deficiencia conocida de DPD", excluye efectivamente a los pacientes que tengan algún grado de deficiencia de la DPD y podría resultar en desproveer un medicamento eficaz a pacientes en los que el tratamiento con Xeloda® se podría utilizar con un ajuste apropiado de la dosis. Por lo tanto, la contraindicación absoluta para pacientes con deficiencia conocida de DPD se retira a fin de no privar innecesariamente a los pacientes elegibles de los beneficios del tratamiento con Xeloda®.

Debido a lo anterior, la sección de advertencias y precauciones se ha actualizado con base en la evidencia de los informes de postcomercialización y la literatura publicada que reconoce que la deficiencia de la DPD puede darse a diferentes niveles de deterioro de actividad de DPD con un espectro de riesgo asociado.

Actualización de advertencias, precauciones y contraindicaciones relacionadas con la deficiencia de DPD

En raras ocasiones, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad de la DPD (estomatitis, diarrea, inflamación de la mucosa, neutropenia y neurotoxicidad).

Los pacientes con actividad de la DPD baja o ausente, tienen un mayor riesgo de presentar reacciones adversas graves, potencialmente fatales, o fatales, causadas por fluorouracilo.

Los pacientes con ciertas mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD que causen una ausencia de la actividad de la DPD completa o casi completa, tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente fatal o fatal y no deben ser tratados con Xeloda®. Ninguna dosis ha demostrado ser segura para los pacientes con ausencia completa de actividad de la DPD.

Para los pacientes que tengan una deficiencia parcial de la DPD en los que se considera que los beneficios de Xeloda® superan los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un esquema de quimioterapia alternativa sin fluoropirimidinas), estos pacientes deben ser tratados con extrema precaución, inicialmente con una reducción de la dosis sustancial y un seguimiento frecuente subsiguiente, así como un ajuste de la dosis según la toxicidad.

En pacientes con una deficiencia de DPD no probada que sean tratados con Xeloda®, podrían ocurrir toxicidades potencialmente fatales como la manifestación de una sobredosis aguda. En el caso de la toxicidad aguda grado 2-4, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica, del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Además de las advertencias y precauciones antes señaladas en esta actualización, Roche eliminó la contraindicación "al igual que con otras fluoropirimidinas, Xeloda está contraindicada en pacientes que tengan una deficiencia conocida de DPD".

Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados cinco productos farmacéuticos que contienen capecitabina y cuatro en trámite (Cuadro N° 1).

Tabla N°1. Medicamentos registrados y en trámite cuyo principio activo es capecitabina

Nombre comercial	Registro Sanitario	Fabricante
Capecifas 500 mg comprimidos recubiertos	74413 Exp. 21/06/2015	Monte Verde, S. A. de Argentina; Titular: Asofarma, S. A., de Guatemala
Xeloda 500 mg comprimidos recubiertos	50867 Exp. 22/12/2014	Hoffman-La Roche inc., de Estados Unidos; Titular: F. Hoffmann-La Roche S. A. de Suiza
Capegard-500 (500mg)/tabletas recubiertas	80719 Exp. 2/03/2017	Cipla LTD., de India
Xeloda 500 mg comprimidos recubiertos	79721 Exp. 15/11/2016	Productos Roche, S.A. de C. V., de México; Titular: F. Hoffmann La Roche, S. A. de Suiza
Capecitabina 500 mg/tabletas recubiertas	88327 Exp. 10/10/2019	Hetero Labs Limited, de India
Xenevia 500/(500 mg)/comprimidos recubiertos	Trámite	Laboratorios Clausen, S. A. de Uruguay; Titular: Iclous S. A. de Uruguay
Capecitabina 500 mg tabletas recubiertas	Trámite	Hetero Labs Limited, de India
Citabin comprimidos recubiertos	Trámite	United Biotech (p) Limited, de India
Capecitabina Sandoz 150 mg tabletas recubiertas	Trámite	Hetero Drugs Limited, de India

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 18/03/2015.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a pacientes con deficiencia de la DPD tratados con capecitabina.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recuerde reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos que haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

- http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf
- López, M. *et al.* 2008. Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociado a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa. *Farma Hosp.* Vol. 32 (1): 53-61.
- Misiva de 4 de febrero de 2015, titulada "Actualización de Seguridad Importante de la Información para prescribir Xeloda® (capecitabina). Laboratotios F. Hoffmann- La Roche.

-----última línea-----MD

"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa