



016/CNFV/DFV/DNFD  
04 de febrero de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



## NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD – INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA PRESCRIBIR XELODA® (CAPECITABINA)

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD EMITIDAS POR LOS LABORATORIOS FABRICANTES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

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

Laboratorios Roche, S.A., de Costa Rica procede a informarle a los Profesionales de la Salud, acerca de las recomendaciones concernientes al tratamiento de pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) con Xeloda® (Capecitabina).

#### Resumen

##### 1. Contraindicaciones

Esta sección fue actualizada en Mayo 2016 a través de la información para Información del Producto local versión Febrero 2016, con el objetivo de agregar la contraindicación en pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa. (DPD).

- La justificación para la actualización es la siguiente:
  - Los pacientes con deficiencia completa de DPD sufren de una toxicidad por 5-FU potencialmente mortal o mortal que da lugar a una relación beneficio-riesgo desfavorable para el paciente que es tratado con 5-FU o capecitabina.
  - Los pacientes con deficiencia completa de DPD pueden haber sido identificados durante la niñez o en función de la toxicidad de 5-FU previamente reconocida o pueden haber sido sometidos a pruebas.
  - Los lineamientos actuales (Consortio de Implementación de Farmacogenética Clínica en 2017 [CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium], la Sociedad Europea de Oncología Médica [ESMO, European Society for Medical Oncology] en 2016) recomiendan encarecidamente evitar el uso de esquemas que contengan 5-FU en pacientes con deficiencia completa de DPD. A estos pacientes se les deben ofrecer tratamientos alternativos.  
Debido a este beneficio-riesgo desfavorable en pacientes tratados con Xeloda con deficiencia completa conocida de DPD, se incluyó una contraindicación en esta subpoblación específica.

##### 2. Advertencias y Precauciones

Esta sección será actualizada próximamente para agregar un texto general sobre la posibilidad de realizar pruebas para detectar la deficiencia de DPD en función de la disponibilidad local de pruebas y los lineamientos actuales.

- La justificación para la actualización es la siguiente:



En los últimos años, los abordajes para realizar pruebas de detección de DPD se han estado desarrollando y cambiando rápidamente. Hay múltiples técnicas disponibles. Los lineamientos recomiendan pruebas preventivas para las variantes de DPYD como una opción para identificar pacientes con deficiencia de DPD que tienen un mayor riesgo de toxicidad severa.

A pesar de las limitaciones actuales de las pruebas de deficiencia de DPD, en algunos casos, las pruebas podrían ser una opción como parte de la minimización de este riesgo. Por lo tanto, el TAC está proponiendo agregar una declaración en la sección «Advertencias y precauciones» para pruebas de detección de la deficiencia de DPD, dependiendo de la disponibilidad local de pruebas y los lineamientos actuales. Además, debido a la falta de fiabilidad de las pruebas, sigue habiendo un riesgo de toxicidad potencialmente mortal incluso cuando se recibe un resultado negativo.

### **Más información sobre los antecedentes de las nuevas recomendaciones**

- ❖ Información ya incluida en la información para prescribir: **“pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la DPD”** en la Sección Contraindicaciones:

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima inicial limitante de la velocidad que está involucrada en la degradación de fluorouracilo para fármacos fluoropirimidínicos, tales como el 5-FU y Capecitabina.

La deficiencia completa de DPD es un rasgo autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen DPD (DPYD) y se encuentra en aproximadamente un 0.2% de la población. La ausencia completa de la actividad de la enzima DPD aparente en la infancia posiblemente esté asociada a signos y/o síntomas de anomalías neurológicas con trastornos convulsivos, retraso motor y retardo mental.

Con base en la evidencia de la literatura publicada disponible y los informes de poscomercialización, la deficiencia completa de la actividad de la enzima DPD es un riesgo importante identificado para el tratamiento de Xeloda, ya que conduce a la acumulación del fármaco citotóxico y se asocia a toxicidad severa potencialmente mortal y mortal (p. ej. Inflamación de la mucosa/diarrea, neutropenia).

Los lineamientos actuales (Consortio de Implementación de Farmacogenética Clínica en 2017 [CPIC], la Sociedad Europea de Oncología Médica [ESMO] en 2016) recomiendan encarecidamente evitar el uso de esquemas que contengan 5-fluorouracilo en pacientes con deficiencia completa de DPD. A estos pacientes se les deben ofrecer tratamientos alternativos.

Aunque existe una advertencia y precaución para pacientes con ausencia completa de actividad DPD que resulta en un alto riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales en la sección de «Advertencias y precauciones», debido a este beneficio – riesgo desfavorable en pacientes tratados con Xeloda con deficiencia completa conocida de DPD, se propone una contraindicación en esta subpoblación específica.

- ❖ Agregar un texto general sobre la posibilidad de realizar pruebas de detección de la deficiencia de DPD en la Sección de Advertencias y precauciones:

Es de suma importancia reconocer de forma temprana a los pacientes con deficiencia completa de DPD con un mayor riesgo de desarrollar toxicidades como respuesta al tratamiento con capecitabina.

En los últimos años, la investigación ha progresado sustancialmente en la identificación y evaluación de parámetros que predicen una mayor toxicidad relacionada con la fluoropirimidina. Se descubrieron nuevas variantes de DPYD y métodos de pruebas de detección y se generó evidencia de su asociación a la actividad enzimática disminuida de la DPD.



La técnica de genotipado, basada en la secuenciación de DPYD, aunque bastante avanzada en su desarrollo, no es capaz de predecir la deficiencia de DPD con una mayor toxicidad asociada de 5-FU en todos los casos. Esto se debe principalmente al alto polimorfismo de DPYD y a la presencia de otros genes (CDA, TYMS, SLC22A7, UMPS y MTHFR) que son predecibles para la toxicidad de fluoropirimidina. Las bajas frecuencias de los alelos y variación de la distribución alélica por grupo étnico reducen aún más el poder de predicción (es decir, la sensibilidad) de los polimorfismos de un solo nucleótido de DPYD y son advertencias importantes para la implementación del genotipado en la práctica clínica habitual. El genotipado extendido podría mejorar la predictibilidad de la prueba, pero hasta la fecha no se ofrece rutinariamente en la práctica clínica.

La literatura sugiere que actualmente las cuatro variantes de su función reducida DPYD se consideran de relevancia primaria debido a la frecuencia de su población y al impacto establecido en la función de DPD y el riesgo de toxicidad: c.190511G>A (rs3918290, también conocido como DPYD\*2<sup>a</sup>, DPYD: IVS14 + 1G>A), C.1679T>G (rs55886062, DPYD\*13, p.I560S), c.2846A>T (rs67376798, p.D949V) y c.1129-5923C>G (rs75017182, HapB3).

Los métodos de fenotipificación, basados en el análisis de la actividad de la enzima DPD o una técnica alternativa, son más precisos (es decir, tienen una mayor sensibilidad) en la predicción de la deficiencia de DPD relacionada con el 5-FU, pero estos métodos están mucho menos desarrollados y tienen sus propias limitaciones. Sin embargo, las pruebas disponibles tienen una alta especificidad, es decir, tienen una alta capacidad para predecir, con precisión, la toxicidad severa en un paciente determinado.

Aunque existen pruebas genotípicas y fenotípicas de detección para la deficiencia de DPD en algunos centros, existen limitaciones para la implementación mundial de pruebas preventivas, incluidas las bajas frecuencias alélicas, la variabilidad de la distribución de alelos por etnia y la diferente prevalencia de la deficiencia de DPD en diferentes territorios (3-5% en la UE frente a 1-1,0197% en Asia), la baja sensibilidad y la disponibilidad variable de los métodos de prueba en todo el Mundo. En ausencia de métodos confiables de pruebas para detectar la deficiencia de DPD, sigue habiendo un riesgo de toxicidad potencialmente mortal incluso cuando el resultado es negativo para el gen DPYD.

A pesar de las limitaciones actuales de las pruebas para detectar la deficiencia de DPD, en algunos casos, las pruebas podrían ser una opción como parte de la minimización de este riesgo. Por lo tanto, el TAC está proponiendo agregar una declaración en la sección <<Advertencias y precauciones>> pruebas de detección de la deficiencia de DPD, dependiendo de la disponibilidad local de pruebas y los lineamientos actuales. Además, debido a la falta de fiabilidad de las pruebas, sigue habiendo un riesgo de toxicidad potencialmente mortal incluso cuando se recibe un resultado negativo.

#### **Situación en Panamá:**

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentra registrado el producto comercial Xeloda<sup>®</sup> y otros productos que contienen como principio activo Capecitabina.

En la actualidad, el Centro Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas asociadas a pacientes con deficiencia de DPD tratados con Capecitabina.

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia se ha emitido las siguientes notas de seguridad:

- ✚ Nota 096/CNFV/DFV/DNFD del 04 de agosto de 2015: “Ácido Fólico puede aumentar el Riesgo de Toxicidad por Capecitabina”.
- ✚ Nota 033/CNFV/DFV/DNFD del 19 de marzo del 2015: “Nuevas Recomendaciones acerca del Tratamiento de Pacientes con Deficiencia de la Enzima Dihidropirimidina Deshidrogenasa que estén en Tratamiento con Xeloda<sup>®</sup>”.



- ✚ Nota 1530/CNFV/DFV/DNFD del 19 de noviembre de 2014: "Información para los Profesionales de la Salud: Informe del Laboratorio Roche sobre caso confirmado de Falsificación en Honduras del producto Xeloda® (Capecitabina) comprimidos de 500 mg".
- ✚ Nota 0092/CNFV/DFV/DNFD del 30 de enero de 2014: "Reacciones Adversas Cutáneas Graves presentadas durante el Tratamiento 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/información-salud/alertas-y-comunicados>
- Solicitar a los laboratorios fabricantes inclusión de esta información de seguridad en la monografía e inserto de los productos que contienen Capecitabina.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia y Drogas de Panamá recomienda a los profesionales de la salud, considerar la información contenida en esta Nota de Seguridad.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales de la salud.

**Nota: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos, basados en los comunicados de las agencias reguladoras internacionales de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incongruencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

**Fuente:**

- Nota fechada 18 de octubre de 2018 enviada por Laboratorios Roche, S.A., a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
- **Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas [consultada 31/01/2019]**
- **Base de Datos de Notificaciones de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [consultada 04/02/2019]**

MFD -----última línea-----

