

0092/CNFV/DNFD

Panamá, 30 de enero de 2014

Para: **Profesionales sanitarios**

De:  **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS GRAVES PRESENTADAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON CAPECITABINA

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

Capecitabina

Mecanismo de Acción

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation= regulación hacia arriba de los receptores) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen evidencias que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN (Acido Ribonucleico) y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Indicaciones terapéuticas

Está indicado en:

- Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.
- En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- Monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido ha publicado un artículo donde informó sobre la existencia de casos reportados de reacciones cutáneas graves durante el tratamiento con capecitabina.

La capecitabina es la primera línea, como adyuvante o tratamiento de combinación para el cáncer de colon y para el cáncer colorrectal metastásico, cáncer gástrico o cáncer de mama.

Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido reportadas durante el tratamiento con capecitabina. Algunos casos han sido mortales. La capecitabina debe suspenderse si se produce una reacción grave en la piel y la reacción se debe tratar oportunamente.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) se han notificado muy raramente (es decir, menos de uno de cada 10 000), ambas se caracterizan por máculas dolorosas eritematosas generalizadas, progresando a ampollas y por la pérdida del recubrimiento epitelial, a menudo precedidas de fotofobia, síntomas de infección del tracto respiratorio superior y la fiebre.

Reacciones cutáneas asociadas con el uso de capecitabina incluyen eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) y la dermatitis, que se producen con mucha frecuencia (es decir, > 10 % de los pacientes). Rash, alopecia, eritema y sequedad de la piel son reacciones comunes. Además, prurito, exfoliación localizada, hiperpigmentación de la piel, reacciones de fotosensibilidad, y el síndrome de hipersensibilidad a la radiación (reacciones cutáneas graves que pueden ocurrir cuando los agentes de quimioterapia se administran después de la radioterapia) también se han visto con capecitabina.

Situación en Panamá:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia a la fecha ha recibido 36 notificaciones de reacciones adversas de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo asociadas al tratamiento con capecitabina.

REACCIÓN ADVERSA	Nº DE CASOS
Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome de mano-pie)	16
Adormecimiento de manos y pies	5
Hiperpigmentación de la piel	4
Resequedad en la piel	4
Hinchazón de manos y pies	3
Sensibilidad de las manos y los pies	2
Ampollas en la boca	1
Rash y eritema	1
TOTAL	36

Fuente: Expediente de FV de capecitabina.

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados 4 productos con el principio activo Capecitabina comprimidos. Los mismos son detallados a continuación:

PRODUCTOS	ELABORADO POR	REGISTRO SANITARIO
Capecifas 500 mg comprimidos recubiertos	Monte Verde, S.A., de Argentina; Titular: Asofarma, S.A., de Guatemala	74413
Xeloda 500 mg comprimidos recubiertos	Hoffmann-La Roche Inc., de Estados Unidos; Titular: F. Hoffman-La Roche, S.A., de Suiza	50867
Capegard-500 (500 mg)/tabletas recubiertas	Cipla Ltd., de India	80719
Xeloda 500 mg comprimidos recubiertos	Productos Roche, S.A., de C.V., de México; Titular: F. Hoffmann La Roche, S.A., de Suiza	79721

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda:

- A los pacientes, se les debe informar sobre la posibilidad de las reacciones adversas características del medicamento.
- Los pacientes deben ser advertidos de acudir urgentemente al médico cuando les aparezca cualquier síntoma de reacción cutánea grave.
- Los profesionales de la salud deben permanecer alerta respecto a estas reacciones adversas.
- Los profesionales de la salud deberán interrumpir el tratamiento con capecitabina inmediatamente en el caso de que ocurriesen las reacciones cutáneas graves.

Le agradecemos su apoyo al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y esperando continúe notificando sus sospechas y así contribuya a que en nuestro mercado nacional se comercialicen medicamentos más seguros, eficaces y de calidad.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, les agradece las notificaciones de los problemas relacionados con los medicamentos, al Teléfonos: 512-9404, correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa, enviando los formularios de reporte.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes bibliográficas:

- (1) http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf
- (2) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON364168>
- (3) <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/Carta%20DHPC%20Xeloda%20Roche%202013.pdf>

MFD/AE-----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"
APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

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