



RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – CAPECITABINA

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
XELODA	Embalagem contendo 60 comprimidos revestidos por película, doseados a 150 mg	*	Roche Registration, Ltd.
	Embalagem contendo 120 comprimidos revestidos por película, doseados a 500 mg	*	

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

Data de autorização de utilização – 12-03-2010

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Xeloda está indicado no tratamento adjuvante, após cirurgia, dos doentes com cancro do cólon estadio III (estadio Dukes C). Xeloda está indicado, em monoterapia, no tratamento de primeira linha do cancro colorectal metastático. Xeloda está indicado no tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado, em associação com um regime baseado em platina. Xeloda em combinação com o docetaxel está indicado no tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha da quimioterapia citotóxica. A quimioterapia anterior deverá ter incluído uma antraciclina. Xeloda está também indicado, em monoterapia, no tratamento de doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático, após falha de um regime de quimioterapia contendo taxanos e uma antraciclina ou para quem não esteja indicada terapêutica adicional com antracilinas.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Tratamento de primeira linha do cancro gástrico avançado, em associação com um regime baseado em platina.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A capecitabina tem valor terapêutico acrescido, pela maior conveniência de administração em relação ao seu comparador (5-fluorouracilo). A capecitabina é um pró-fármaco do 5-fluorouracilo, que pode ser administrado por via oral sem diminuição da eficácia. O tratamento com capecitabina apresenta custos inferiores ao do comparador seleccionado e, consequentemente, vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que actua como um precursor da fracção citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU), sendo activada via várias etapas enzimáticas. A enzima envolvida na conversão final em 5-FU, a timidina fosforilase (ThyPase), encontra-se nos tecidos tumorais e também

nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações.

Há indícios de que o metabolismo do 5-FU na via anabólica bloqueia a reacção de metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo deste modo com a síntese do ADN. A incorporação do 5-FU conduz também à inibição do ARN e da síntese proteica. Uma vez que o ADN e o ARN são essenciais para a divisão e crescimento das células, o efeito do 5-FU pode ser o de originar uma deficiência em timidina que provoque um crescimento desequilibrado e a morte celular. Os efeitos da privação em ADN e ARN são mais marcados nas células de proliferação mais rápida e que metabolizam o 5-FU mais rapidamente.

Após administração oral, a capecitabina é rápida e extensamente absorvida, seguindo-se uma ampla conversão nos seus metabolitos, 5'-DFCR e 5'-DFUR. A administração com alimentos diminui a velocidade de absorção, mas tem apenas um ligeiro efeito na AUC do 5'-DFUR, bem como na AUC do metabolito seguinte, o 5-FU. No dia 14, a administração de uma dose de 1250 mg/m², após a ingestão de alimentos, originou concentrações plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL de 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 e 5,46 µg/ml), respectivamente. O tempo decorrido até se alcançarem as concentrações plasmáticas máximas foi de 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 e 3,34 h. Os valores da AUC_{0-∞} foram de 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 e 36,3 µg.h/ml. A redução da dose de capecitabina diminui a exposição sistémica ao 5-FU, mais do que proporcionalmente à dose, devido à farmacocinética não-linear do metabolito activo.

In vitro, a capecitabina, o 5'-DFCR, o 5'-DFUR e o 5-FU ligaram-se em 54%, 10%, 62% e 10%, às proteínas, principalmente à albumina. No que respeita ao metabolismo, as enzimas envolvidas na activação catalítica encontram-se principalmente nos tecidos tumorais, encontrando-se também nos tecidos normais, embora habitualmente em menores concentrações. A biotransformação enzimática sequencial da capecitabina em 5-FU, origina concentrações mais elevadas nas células tumorais.

O 5-FU é posteriormente catabolizado em dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), muito menos tóxico, pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD). Finalmente a β-ureidopropionase cliva o FUPA em α-fluoro-β-alanina (FBAL), que é excretado na urina. A actividade da DPD é a etapa limitante da velocidade, podendo a deficiência nesta enzima aumentar a toxicidade da capecitabina.

O tempo de semi-vida de eliminação da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL foi de 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 e 3,23 h, respectivamente. A capecitabina e os seus metabolitos são excretados principalmente na urina, sendo a excreção fecal mínima. O principal metabolito excretado na urina é o FBAL, que representa 57% da dose administrada; cerca de 3% da dose administrada é excretada na urina sob a forma de fármaco inalterado.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xeloda/H-316-PI-pt.pdf>

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO¹.

2, 3, 4, 5

A capecitabina tem valor terapêutico acrescido em relação ao 5-FU (com ácido folínico) no cancro gástrico avançado devido a uma melhor conveniência na administração, pois é administrada por via oral (em vez da via parentérica do 5-FU).

Os resultados de ensaios clínicos demonstraram eficácia semelhante ao 5-FU. Quanto à segurança, sendo um pró-fármaco activado no fármaco activo principalmente a nível do tecido tumoral, era expectável um melhor perfil de segurança em relação ao 5-FU. Na verdade, tal não se verifica, sendo que alguns tipos de reacções adversas até têm uma incidência superior à observada com o comparador. De referir ainda que existem numerosas e importantes interacções medicamentosas.

4. VANTAGEM ECONÓMICA

Numa análise de minimização de custos, a intervenção terapêutica associada à capecitabina é dominante face à intervenção terapêutica associada ao medicamento comparador, apresentando um custo de tratamento inferior ao da alternativa.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Resumo das características do medicamento

² EPAR - European Public Assessment Report, Rev 11

³ The Cochrane Library, 2009

⁴ Medline, 2009

⁵ Documentação de suporte fornecida pelo titular de AIM do medicamento Xeloda