FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Capecitabina Pharmakern 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Capecitabina Pharmakern 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Capecitabina Pharmakern 150 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de capecitabina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 7,64 mg de lactosa.

Capecitabina Pharmakern 500 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de capecitabina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 25,47 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Capecitabina Pharmakern 150 mg
Son comprimidos de color melocotón claro, oblongos y biconvexos.

Capecitabina Pharmakern 500 mg
Son comprimidos de color melocotón, oblongos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Capecitabina Pharmakern está indicado para el tratamiento de:

- para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (ver sección 5.1).
- cáncer colorrectal metastásico (ver sección 5.1).
- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (ver sección 5.1).
- en combinación con docetaxel (ver sección 5.1) 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.
- en 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 antraciclinas.

4.2. Posología y forma de administración

Capecitabina solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina Pharmakern de 1.250 mg/m^2 y 1.000 mg/m^2 se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Posología recomendada (ver sección 5.1):

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m^2 administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m^2) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m^2 cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m^2 dos veces al día cuando se administra de forma continuada (ver sección 5.1). En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino.

Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Cálculo de la dosis de Capecitabina Pharmakern

Tabla 1 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m^2

	Nivel de dosis de 1.250 mg/m^2 (dos veces al día)			
	Dosis completa 1.250 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y	Dosis reducida (75%) 950 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 625 mg/m^2

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		por la noche)			
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 – 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 – 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 – 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 – 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 – 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 – 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 – 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabla 2 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m^2

	Nivel de dosis de 1.000 mg/m^2 (dos veces al día)				
	Dosis completa 1.000 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 500 mg/m^2
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 – 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 – 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 – 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 – 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 – 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 – 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser potencialmente mortales, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3 Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Grados de toxicidad*	**Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento**	**Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)**
• *Grado 1*	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

• *Grado 2*		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• *Grado 3*		
Grados de toxicidad*	**Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento**	**Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial**
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• *Grado 4*		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente *o* Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US Nacional Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

Hematología
Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10^9/l y/o recuento de trombocitos < 100 x 10^9/l no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10^9/l o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10^9/l, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos
Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal
Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m^2. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m^2. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente "Pacientes de edad avanzada").

Pacientes de edad avanzada
Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

– *En combinación con docetaxel*: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver sección 5.1). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m^2 dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m^2 dos veces al día.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

Forma de administración

Vía oral
Los comprimidos de capecitabina se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.
Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.3. Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a fluorouracilo,
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4),
- Durante el embarazo y la lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
- En pacientes con insuficiencia hepática grave,
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver sección 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos tóxicos que limitan la dosis
Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea
Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (p.ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver sección 4.2).

Deshidratación
La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver sección 4.2).

Síndrome mano-pie
El síndrome mano-pie también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (Grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad
Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se ha descrito arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca importante, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

*Hipo- o hipercalcemi*a
Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existente (ver sección 4.8).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico
Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía (ver sección 4.8).

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos
Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con capecitabina.

Anticoagulación con derivados de cumarina
En un estudio de interacción con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+57%) de la *S*-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (ver sección 4.5).

Brivudina
Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina (ver sección 4.3 y 4.5). En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Insuficiencia hepática
En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina > 3,0 x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de > 2,5 x ULN. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta ≤ 3,0 x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤ 2,5 x ULN.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver secciones 4.2 y 4.3).

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD
La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con capecitabina (ver sección 4.3).

Deficiencia parcial de DPD
Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD
Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con capecitabina a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

El deterioro de la función renal puede provocar un aumento de los niveles de uracilo en sangre con riesgo de diagnóstico erróneo de deficiencia de DPD en pacientes con insuficiencia renal moderada. La capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD
La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2ªA], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p.e. combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

Los datos de la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano (americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD
Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las incertidumbres sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo mayor de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal. Los niveles de uracilo en sangre se deben interpretar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver «Test de deficiencia de DPD» más arriba).

Complicaciones oftalmológicas
Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves
Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Advertencias sobre excipientes

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de capecitabina triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Brivudina
Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropriridinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina (ver sección 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Sustratos del citocromo P-450 2C9
Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en la sección 4.4.

Anticoagulantes derivados de cumarina
Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina.

En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la *S*-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de *R*-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína
Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico/ácido fólico
Un estudio de combinación de capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m$_2$ por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m^2 por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Antiácido
Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol
Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

Interferón alfa

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m^2 por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m_2 por día mientras que fue de 3.000 mg/m^2 por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia
La dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m^2 mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD de capecitabina es de 2.000 mg/m^2 por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino
Cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab
Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos
En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina.

Capecitabina está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, la lactancia debe ser interrumpida mientras se recibe tratamiento con capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Fertilidad

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotales de capecitabina que incluían mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. En la sección 5.1, se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia
En la tabla 4 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 4 Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	**Muy frecuentes** ***Todos los grados***	**Frecuentes** ***Todos los grados***	**Poco Frecuentes** ***Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica***	**Raras/Muy raras** **(Experiencia post-comercialización)**
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes *Todos los grados*	Frecuentes *Todos los grados*	Poco Frecuentes *Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica*	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
			equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara)
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes *Todos los grados*	Frecuentes *Todos los grados*	Poco Frecuentes *Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica*	Raras/Muy raras **(Experiencia post-comercialización)**
			las heces	
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar**	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

** Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver sección 4.4).

Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (ej. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5 Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	**Muy Frecuentes** ***Todos los grados***	**Frecuentes** ***Todos los grados***	**Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)**
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, [+]Infección, Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	[+]Neutropenia, [+]Leucopenia, [+]Anemia, [+]Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la medula ósea, [+]Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardiaca/infarto	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, [+]Embolismo y	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes *Todos los grados*	Frecuentes *Todos los grados*	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
	trombosis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal	
Trastornos hepatobiliares	-	Alteración de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, Debilidad, $^{+}$Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, $^{+}$Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Contusión	

+Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (ver sección 4.4)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥ 1).

Diarrea (ver sección 4.4)
Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad (ver sección 4.4)
Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía
Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos:
En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes < 60 años.
Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo
Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2, 4.4 y 5.2)
El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), código ATC: L01BC06

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 (ver sección 5.2). 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) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico 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 y síntesis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Cáncer de colon y colorrectal

Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon
Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (ensayo XACT; M66001) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, se aleatorizaron 1.987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5- FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m2 de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m2 de 5-FU en bolus por vía intravenosa, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,88 (IC del 95%: 0,77 – 1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849; IC del 95%: 0,739 - 0,976, p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705 - 0,971, p = 0,0203).

Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon
Los datos de un ensayo clínico (NO16968) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (Estadio C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1.000 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolus y leucovorina. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0,80, IC del 95%= [0,69; 0,93]; p=0,0045). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/LU. El análisis del objetivo secundario de SLR avala estos resultados con un HR de 0,78 (IC del 95%=[0,67; 0,92]; p=0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior con un HR de 0,87 (IC del 95%=[0,72; 1,05]; p=0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de SG a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FLU/LV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico
Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m2 de leucovorina intravenoso seguido de un bolus intravenoso de 5-FU 425 mg/m2 los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (capecitabina) versus 16,7% (régimen

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Mayo); p<0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2x2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la tabla 6 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 6 Regímenes de tratamiento en el ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	**Dosis Inicial**	**Esquema**
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m^2 intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg/m^2 intravenoso durante 2 h	Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracilo	400 mg/m^2 intravenoso en bolus, seguido de 600 mg/m^2 intravenoso durante 22 h	5-Fluorouracilo intravenoso bolus/perfusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m^2 intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1.000 mg/m^2 oral dos veces al día	Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: intravenoso en bolus inmediatamente después de leucovorina			

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos que contenían FOLFOX-4 (ver tabla 7). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 7). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC del 97,5% 0,84; 1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la tabla 7. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: el índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5%: de 1,07 -1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 7 Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16966

ANÁLISIS PRINCIPAL	
XELOX/XELOX+P/	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1.017		FOLFOX-4+BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1.017)	
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)**		**HR (IC del 97,5%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)**		**HR (IC del 97,5%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=población de pacientes aptos; **ITT=población por intención de tratar

Los datos de un ensayo fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1.000 mg/m2 durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410).

El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1.250 mg/m2 dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m2 en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m2 dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m2 en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1.000 mg/m2 dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m2 en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m2 dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m2 en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95% 5,1 - 6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95% 7,0-8,3 meses; p=0,0002) con XELIRI.

Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de capecitabina, respectivamente).

XELIRI se ha comparado con el 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1.000 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m² de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande (estudio BICC-C), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n=145) o XELIRI (n=141) y, además, fueron aleatorizados para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p=0,004 en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI (p=0,015). La mediana de la supervivencia global fue de 23,1 meses en FOLFIRI, 17,6 meses en mIFL (p=0,09) y 18,9 meses en XELIRI (p=0,27). Los pacientes tratados con XELIRI sufrieron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI respectivamente).

En el estudio EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n=41) o XELIRI (n=44), con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global fue más pequeña

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14,8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

En el estudio publicado por Skof et al., los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el brazo de XELIRI y del 48% en el brazo de FOLFIRI (p=0,76). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del brazo de XELIRI y el 26% de los pacientes del brazo de FOLFIRI no tenían la enfermedad (p=0,56). La toxicidad entre los tratamientos fue similar a excepción de la neutropenia que se notificaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI.

Monatgnani et al. utilizaron los resultados de los tres estudios anteriores para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció con una reducción significativa del riesgo de progresión con FOLFIRI (HR 0,76; 95% IC 0,62-0,95; p < 0,01), como resultado en parte a la mala tolerancia de los regímenes usados de XELIRI.

Los datos de un estudio clínico aleatorizado (Souglakos et al, 2012) comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la SLP o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (brazo A, n=167) o XELIRI más bevacizumab (brazo B, n=166).

En el brazo B, el régimen de XELIRI utilizaba capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10,0 y 8,9 meses, p = 0,64, la supervivencia global 25,7 y 27,5 meses, p = 0,55 y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8%, p = 0,32 para FOLFIRI – Bev y XELIRI – Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m2 durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con capecitabina (800 mg/m2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m2 en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m2 en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 8 Resultados principales de eficacia del estudio AIO KRK

	XELOX + bevacizumab ***(ITT: N=127)***	***XELIRI modificado + bevacizumab*** ***(ITT: N=120)***	***Hazard ratio 95% IC valor P***
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses			
ITT ***95% IC***	***76%*** ***69 – 84%***	***84%*** ***77 – 90%***	***-***
La mediana de supervivencia libre de progresión			
ITT ***95% IC***	***10,4 meses*** ***9,0 – 12,0***	***12,1 meses*** ***10,8 – 13,2***	***0,93*** ***0,82 – 1,07*** ***P=0,30***
La mediana de supervivencia global			

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ITT	***24,4 meses***	***25,5 meses***	***0,90***
95% IC	***19,3 – 30,7***	***21,0 – 31,0***	***0,68 – 1,19***
			P=0,45

Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la tabla 6. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión (ver tabla 9). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 9). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la tabla 9 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 9 Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP*: N=251; ITT: N=313)**		**FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)**	
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)**		**HR (IC del 95%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)**		**HR (IC del 95%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=población por protocolo; **ITT=población por intención de tratar

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m2 dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m2 durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m2 por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m2 durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino fue no inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC del 95%: 0,63 – 1,04). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de riesgo de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC del 95%: 0,64 – 1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los resultados de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, que comparaba capecitabina con 5- FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1.002 pacientes 2x2 a cada uno de los siguientes 4 brazos:

- ECF: epirubicina (50 mg/ m2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m2 como perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m2 administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m2 como perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y capecitabina (625 mg/m2 dos veces al día de forma continuada).
- EOF: epirubicina (50 mg/m2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m2 administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg/m2 administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m2 administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y capecitabina (625 mg/m2 dos veces al día de forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (índice de riesgo 0,86; IC del 95%:0,8– 0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80 – 1,1). La mediana de supervivencia global fue de 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU. La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los regímenes basados en oxaliplatino.

Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los ensayos con capecitabina en monoterapia indican que capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: metaanálisis

Un metaanálisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) apoya la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC del 95%: 671; 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina y de 683 días (IC del 95%: 646; 715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89; 1,00; p=0,0489) indicando que los regímenes que contienen capecitabina no son inferiores a los regímenes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia de combinación con capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con capecitabina + docetaxel (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (capecitabina + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel sólo).

Monoterapia con capecitabina tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada
Los datos provenientes de 2 ensayos clínicos fase II multicéntricos apoyan el empleo de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con capecitabina (1.250 mg/m2 dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

Todas las indicaciones
En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con capecitabina que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor supervivencia global comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie: supervivencia media global de 1.100 días (IC del 95%:1.007 – 1.200) frente a 691 días (IC del 95%: 638 - 754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC del 95%: 0,56 - 0,66).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de llevar a cabo estudios con capecitabina en todos los grupos de la población pediátrica en el adenocarcinoma de colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m2/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'- DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción
Tras la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'- DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m2 en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en μg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del $AUC_{0-\infty}$ en μg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución
Los estudios *in vitro* con plasma humano han revelado que la capecitabina, el 5'- DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Biotransformación
En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'- DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'- DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro- 5-fluorouracil (FUH_2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β–ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver secciones 4.3 y 4.4).

Eliminación
La vida media de eliminación (t1/2 en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación
Los ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (Cmax y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'- DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m2 dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas
Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes cancerosos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal
En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada
En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos
Tras la administración oral de 825 mg/m2 de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una Cmax inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una Cmax un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m^2/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico (ver sección 4.6).

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

La capecitabina no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster Chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (ej: 5-FU), la capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa,
Celulosa microcristalina (E-460),
Croscarmelosa sódica,
Hipromelosa (E-464),
Estearato magnésico.

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa,
Talco,
Dióxido de titanio (E171),
Óxido de hierro amarillo y rojo (E172)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Capecitabina Pharmakern 150 mg
Blísters de PVC/PVDC/Aluminio ó Aluminio/Aluminio que contienen 15 comprimidos recubiertos con película por blíster, en envase de 60 comprimidos recubiertos con película.

Capecitabina Pharmakern 500 mg
Blísters de PVC/PVDC/Aluminio ó Aluminio/Aluminio que contienen 15 comprimidos recubiertos con película por blíster, envase de 120 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local para citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Capectiabina Pharmakern 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº reg. 76.108
Capectiabina Pharmakern 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº reg. 76.109

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS