

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Capecitabina KERN PHARMA 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Capecitabina KERN PHARMA 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Capecitabina KERN PHARMA 150 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de capecitabina.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,64 mg de lactosa anhidra.

#### Capecitabina KERN PHARMA 500 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de capecitabina

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 25,47 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Capecitabina KERN PHARMA 150 mg

Son comprimidos de color melocotón claro, oblongos y biconvexos.

#### Capecitabina KERN PHARMA 500 mg

Son comprimidos de color melocotón, oblongos y biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Capecitabina KERN PHARMA está indicado para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (ver sección 5.1).

Capecitabina KERN PHARMA está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (ver sección 5.1).

Capecitabina KERN PHARMA está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (ver sección 5.1).

Capecitabina KERN PHARMA en combinación con docetaxel (ver sección 5.1) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Capecitabina KERN PHARMA está también indicado 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 KERN PHARMA solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos.

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 KERN PHARMA de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 KERN PHARMA 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<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) 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 colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina KERN PHARMA debe reducirse a 800 – 1000 mg/ m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada (ver sección 5.1). La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de Capecitabina KERN PHARMA.

Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina KERN PHARMA 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 KERN PHARMA 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 KERN PHARMA en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/ m<sup>2</sup> 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 KERN PHARMA más docetaxel.

### Cálculo de la Dosis de Capecitabina KERN PHARMA

Tabla 1 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina KERN PHARMA de 1250 mg/ m<sup>2</sup>

|  | Nivel de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día) |  |                       |                       |
|--|---|--|-----------------------|-----------------------|
|  | Dosis completa  | Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada | Dosis reducida (75%)  | Dosis reducida (50%)  |
|  | 1250 mg/m <sup>2</sup>                                      |  | 950 mg/m <sup>2</sup> | 625 mg/m <sup>2</sup> |

| Superficie corporal (m <sup>2</sup> ) | Dosis por administración (mg) | toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche) |        | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|--------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                       |                               | 150 mg  | 500 mg |                               |                               |
| ≤1,26                                 | 1500                          | -   | 3      | 1150                          | 800                           |
| 1,27 – 1,38                           | 1650                          | 1   | 3      | 1300                          | 800                           |
| 1,39 – 1,52                           | 1800                          | 2   | 3      | 1450                          | 950                           |
| 1,53 – 1,66                           | 2000                          | -   | 4      | 1500                          | 1000                          |
| 1,67 – 1,78                           | 2150                          | 1   | 4      | 1650                          | 1000                          |
| 1,79 – 1,92                           | 2300                          | 2   | 4      | 1800                          | 1150                          |
| 1,93 – 2,06                           | 2500                          | -   | 5      | 1950                          | 1300                          |
| 2,07 – 2,18                           | 2650                          | 1   | 5      | 2000                          | 1300                          |
| ≥2,19                                 | 2800                          | 2   | 5      | 2150                          | 1450                          |

Tabla 2 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina KERN PHARMA de 1000 mg/ m<sup>2</sup>

| Superficie corporal (m <sup>2</sup> ) | Nivel de dosis de 1000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día) |  |        |   |   |
|---------------------------------------|---|--|--------|---|---|
|                                       | Dosis completa<br><br>1000 mg/m <sup>2</sup>                | 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%)<br><br>750 mg/m <sup>2</sup> | Dosis reducida (50%)<br><br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Superficie corporal (m <sup>2</sup> ) | Dosis por administración (mg)                               | 150 mg   | 500 mg | Dosis por administración (mg)                     | Dosis por administración (mg)                     |
| ≤1,26                                 | 1150  | 1  | 2      | 800   | 600   |
| 1,27 – 1,38                           | 1300  | 2  | 2      | 1000  | 600   |
| 1,39 – 1,52                           | 1450  | 3  | 2      | 1100  | 750   |
| 1,53 – 1,66                           | 1600  | 4  | 2      | 1200  | 800   |
| 1,67 – 1,78                           | 1750  | 5  | 2      | 1300  | 800   |
| 1,79 – 1,92                           | 1800  | 2  | 3      | 1400  | 900   |
| 1,93 – 2,06                           | 2000  | -  | 4      | 1500  | 1000  |
| 2,07 – 2,18                           | 2150  | 1  | 4      | 1600  | 1050  |
| ≥2,19                                 | 2300  | 2  | 4      | 1750  | 1100  |

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

General

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina KERN PHARMA 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 amenazantes para la vida, 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 KERN PHARMA sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina KERN PHARMA 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 KERN PHARMA (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) |
|----------------------|--|--|
| • <i>Grado 1</i>     | Mantener el nivel de dosis   | Mantener el nivel de dosis                                       |
| • <i>Grado 2</i>     |  |  |
| -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   |
| • <i>Grado 3</i>     |  |  |
| 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   |
| • <i>Grado 4</i>     |  |  |
| -1ª aparición        | Interrumpir de forma permanente<br>o<br>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 3.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

**Hematología:** Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o recuento de trombocitos  $< 100 \times 10^9/L$  no deberán ser tratados con Capecitabina KERN PHARMA. 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  $1,0 \times 10^9/L$  o que el recuento de plaquetas cae por debajo de  $75 \times 10^9/L$ , se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina KERN PHARMA.

**Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina KERN PHARMA en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes:**

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina KERN PHARMA en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 anterior para Capecitabina KERN PHARMA y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a Capecitabina KERN PHARMA o a otro(s) agente(s), entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.

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

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

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina KERN PHARMA de forma continua en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina KERN PHARMA de forma continua en combinación con otros agentes 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) agente(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 KERN PHARMA 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 1250 mg/ m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/ m<sup>2</sup>. 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 KERN PHARMA. 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 KERN PHARMA 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  $\geq 60$  años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando Capecitabina KERN PHARMA se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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  $\geq 60$  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 KERN PHARMA al 75% (950 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq 60$  años tratados con una dosis inicial reducida de Capecitabina KERN PHARMA en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina KERN PHARMA podría aumentarse con precaución a 1250 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día.
- *En combinación con irinotecan:* para pacientes de 65 o más años se recomienda una reducción de la dosis inicial de Capecitabina KERN PHARMA a 800 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día.

Población pediátrica:

No hay un uso relevante de Capecitabina KERN PHARMA en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal.

### Forma de administración

Los comprimidos de Capecitabina KERN PHARMA se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
- Deficiencia completa conocida 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 agentes del régimen combinado, no se deberá utilizar ese agente.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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 (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día ó 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  $\geq 10$  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. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina KERN PHARMA 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* (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar 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. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó

3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina KERN PHARMA 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 KERN PHARMA deben disminuirse. Cuando Capecitabina KERN PHARMA 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.

*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. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina KERN PHARMA se ha descrito arritmias cardiacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardiaco 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 hipercalcemia.* Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina KERN PHARMA. 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 KERN PHARMA.

*Anticoagulación con derivados de cumarina.* En un estudio de interacción medicamentosa 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 KERN PHARMA 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).

*Insuficiencia hepática.* En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Capecitabina KERN PHARMA en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Capecitabina KERN PHARMA 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 KERN PHARMA en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x ULN.

*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).

*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.

### **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor 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 aumentar la dosis.

#### *Deficiencia completa de DPD*

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con capecitabina (ver sección 4.3).

#### *Deficiencia parcial de DPD*

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una 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 en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

#### *Pruebas para la deficiencia de DPD*

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con capecitabina, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

#### *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 a pacientes con deficiencia de DPD.

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

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como 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.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente 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 aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **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:

*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 fenprocumón. 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 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.

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

*Ácido fólico:* un estudio de combinación de capecitabina y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que es de sólo 2000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg dos veces al día por vía oral).

*Brivudina:* se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur) originada por la inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa 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.

*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.

*Interacción con citocromo P-450:* Para interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver interacciones con anticoagulantes derivados de cumarina.

*Interferón alfa:* cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que fue de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó capecitabina sola.

*Radioterapia:* la dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2000 mg/m<sup>2</sup> 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**

##### **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 KERN PHARMA está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina KERN PHARMA y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

##### **Lactancia**

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Capecitabina KERN PHARMA.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## 4.8. Reacciones adversas

### a. Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 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 (eritrodismesestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

### b. Resumen tabulado de las 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 administrado en monoterapia y en la Tabla 5 para capecitabina administrado en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ). 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 1900 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

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>  | <b>Muy frecuentes<br/>Todos los grados</b> | <b>Frecuentes<br/>Todos los grados</b>   | <b>Poco Frecuentes<br/>Grave y/o<br/>potencialmente mortal<br/>(grado 3-4) o<br/>considerado de<br/>relevancia médica</b>   |
|---|--|--|---|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>  | -  | 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 |
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)</i> | -  | -  | Lipoma  |
| <i>Trastornos de la</i>   | -  | Neutropenia, Anemia  | Neutropenia febril,   |

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                 | <b>Muy frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b> | <b>Frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b>                 | <b>Poco Frecuentes<br/><i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i></b>   |
|--|---|---|--|
| <i>sangre y del sistema linfático</i>                      |   |   | Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>                 | -   | -   | Hipersensibilidad  |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>        | Anorexia  | Deshidratación, Disminución del apetito, Disminución del peso | Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia  |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                            | -   | Insomnio, Depresión   | Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido  |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                     | -   | Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia             | Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncopa, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica   |
| <i>Trastornos oculares</i>                                 | -   | Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular        | Agudeza visual disminuida, Diplopía  |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i>                 | -   | -   | Vértigo, Dolor de oídos  |
| <i>Trastornos cardíacos</i>                                | -   | -   | Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones                                |
| <i>Trastornos vasculares</i>                               | -   | Tromboflebitis  | Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico                                       |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | -   | Disnea, Epitaxis, Tos, Rinorrea                               | Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma,  |

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>  | <b>Muy frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b>       | <b>Frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b>   | <b>Poco Frecuentes<br/><i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i></b>  |
|---|---|---|---|
|   |   |   | Disnea de esfuerzo  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>  | 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 las heces |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>  | -   | Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática   | Ictericia   |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>  | Síndrome eritrodisestesia palmoplantar                  | Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal | Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de la fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura   |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>                               | -   | Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia  | Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular  |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i>   | -   | -   | Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea  |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>                                      | -   | -   | Hemorragia vaginal  |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>                 | Fatiga, Astenia   | Pirexia, Letargia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico   | Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal  |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | -   | -   | Ampollas, Sobredosificaciones   |

### 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 3000 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 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 agente de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (e.j. 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

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>                 | <b>Muy Frecuentes<br/>Todos los grados</b>  | <b>Frecuentes<br/>Todos los grados</b>  |
|--|---|---|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>                         | -   | Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, +Infección, Herpes oral |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>     | +Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre neutropénica, Trombocitopenia   | Depresión de la médula ósea, +Neutropenia febril  |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>                 | -   | Hipersensibilidad   |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>        | Disminución del apetito   | Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia  |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                            | -   | Alteraciones del sueño, Ansiedad  |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                     | Alteración del gusto, Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea | Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia  |
| <i>Trastornos oculares</i>                                 | Aumento del lagrimeo  | Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa  |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i>                 | -   | Zumbido en los oídos, Hipoacusia  |
| <i>Trastornos cardíacos</i>                                | -   | Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto   |
| <i>Trastornos vasculares</i>                               | Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, +Embolismo y trombosis  | Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis  |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Dolor en la garganta, Disestesia faríngea   | Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía   |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                       | Estreñimiento, Dispepsia  | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de  |

| <b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>  | <b>Muy Frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b>                     | <b>Frecuentes<br/><i>Todos los grados</i></b>   |
|---|---|---|
|   |   | la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Molestia abdominal  |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>  | -   | Alteración de la función hepática   |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>  | Alopecia, Alteración ungueal  | Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos   |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>                               | Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades                         | Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular  |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i>   | -   | Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria   |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>                 | Pirexia, Debilidad, <sup>+</sup> Letargia, Intolerancia a temperatura | Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, <sup>+</sup> 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 |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | -   | 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.

#### Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos postcomercialización:

- Muy raras: estenosis del conducto lagrimal.
- Muy raras: durante los ensayos clínicos y los tratamientos post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

#### *c. Descripción de las reacciones adversas relevantes*

##### *Síndrome mano-pie (ver sección 4.4)*

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 1000mg/m<sup>2</sup> 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 4700 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 2066 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  $\geq 1$ ).

#### *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 4700 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 cardíaca, 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%.

#### *d. Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)*

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  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 reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con  $\geq 60$  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 4700 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 4700 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](http://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 desoxirribonucleico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

#### 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 1987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 leucovorin (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorin por vía IV seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-

FU en bolus por vía IV, 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 carcinoembriónico (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, multicentrico 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 (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> 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/LV. 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 a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FU/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 (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 leucovorin (régimen Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorin IV seguido de un bolus IV de 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 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 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 1401 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)

|   | <b>Tratamiento</b>    | <b>Dosis Inicial</b>   | <b>Esquema</b>   |
|---|-----------------------|--|--|
| FOLFOX-4<br>o<br>FOLFOX-4 +<br>Bevacizumab                        | Oxaliplatino          | 85 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2h   | Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas  |
|   | Leucovorin            | 200 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2h  | Leucovorin los Días 1 y 2, cada 2 semanas  |
|   | 5-Fluorouracilo       | 400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolus, seguido de 600 mg/m <sup>2</sup> IV durante 22h | 5-Fluorouracilo IV bolus/perfusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas         |
|   | Placebo o Bevacizumab | 5 mg/kg IV durante 30-90 minutos   | Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas   |
| XELOX<br>o<br>XELOX +<br>Bevacizumab                              | Oxaliplatino          | 130 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2h  | Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas  |
|   | Capecitabina          | 1000 mg/m <sup>2</sup> 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 IV durante 30-90 minutos   | Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas  |
| 5-Fluorouracilo: IV en bolus inmediatamente después de leucovorin |                       |  |  |

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

| <b>ANÁLISIS PRINCIPAL</b>                                  |   |   |                   |
|--|---|---|-------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*: N=967; ITT**: N=1017) |   | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: N=937; ITT**: N=1017) |                   |
| <b>Población</b>   | <b>Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)</b> | <b>HR (IC del 97,5%)</b>  |                   |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>        |   |   |                   |
| EPP  | 241   | 259   | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT  | 244   | 259   | 1,04 (0,93; 1,16) |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>                     |   |   |                   |
| EPP  | 577   | 549   | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT  | 581   | 553   | 0,96 (0,83; 1,12) |
| <b>SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO</b>                     |   |   |                   |
| <b>Población</b>   | <b>Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento</b>        | <b>HR</b>   |                   |

|   | (Días) |     | (IC del 97,5%)    |
|---|--------|-----|-------------------|
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |        |     |                   |
| EPP   | 242    | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT   | 244    | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>              |        |     |                   |
| 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 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecan 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 (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> 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.

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/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m<sup>2</sup> 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); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> 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). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI + bevacizumab) frente a un 74% (XELOX + bevacizumab). El índice de respuesta global (respuesta total + respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX + bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI + bevacizumab).

#### 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 irinotecan 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 8). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver Tabla 8). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 8 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 8 Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967

#### **ANÁLISIS PRINCIPAL**

| <b>XELOX</b><br>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)         |  | <b>FOLFOX-4</b><br>(PPP*: N=252; ITT**: N=314) |                     |
|---|--|--|---------------------|
| <b>Población</b>                                    | <b>Mediana del Tiempo hasta Acondicionamiento (Días)</b> | <b>HR</b>                                      | <b>(IC del 95%)</b> |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |  |  |                     |
| PPP   | 154  | 168  | 1,03 (0,87; 1,24)   |
| ITT   | 144  | 146  | 0,97 (0,83; 1,14)   |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>              |  |  |                     |
| PPP   | 388  | 401  | 1,07 (0,88; 1,31)   |
| ITT   | 363  | 382  | 1,03 (0,87; 1,23)   |
| <b>SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES</b>             |  |  |                     |
| <b>Población</b>                                    | <b>Mediana del Tiempo hasta Acondicionamiento (Días)</b> | <b>HR</b>                                      | <b>(IC del 95%)</b> |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |  |  |                     |
| PPP   | 154  | 166  | 1,04 (0,87; 1,24)   |
| ITT   | 143  | 146  | 0,97 (0,83; 1,14)   |
| 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 (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> 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).

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 1002 pacientes 2x2 a cada uno de los siguientes 4 brazos:

- ECF: epirubicina (50 mg/ m<sup>2</sup> como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día de forma continuada).
- EOF: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> 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 3097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3074 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 son superiores 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 (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m<sup>2</sup> 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 sólo). 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 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 (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 4700 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 1100 días (IC del 95%:1007 - 1200) frente a 691 días (IC del 95%: 638 - 754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC del 95%: 0,56 - 0,66).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/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 1250 mg/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub> en  $\mu$ g/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<sub>max</sub> en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC<sub>0-∞</sub> en  $\mu$ g.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

### *Unión a proteínas:*

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.

### *Metabolismo:*

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 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<sub>2</sub>) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la  $\beta$ -ureido-propionasa transforma el FUPA a  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -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 (t<sub>1/2</sub> 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 (C<sub>max</sub> 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 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 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, linfóide 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 (1379 mg/m<sup>2</sup>/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 revertió 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.

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 anhidra,  
Celulosa microcristalina,  
Croscarmelosa sódica,  
Hipromelosa,  
Estearato magnésico.

*Recubrimiento del comprimido:*

Hipromelosa,  
Talco,  
Dióxido de titanio (E171),  
Óxido de hierro amarillo y rojo (E172)

### **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°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Capecitabina KERN PHARMA 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 KERN PHARMA 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**

Ninguna especial

**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**

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

Junio 2012

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2020