

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Capecitabina Dr. Reddys 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película, contiene 500 mg de capecitabina.  
Excipiente con efecto conocido: Contiene 50 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, de forma oblonga, biconvexa (16.00 mm x 8.50 mm) marcados con “500” en una cara y “RDY” en la otra cara del comprimido.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Capecitabina Dr. Reddys está indicado para el tratamiento de:

- para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (ver sección 5.1).
- cáncer colorrectal metastásico (ver sección 5.1)
- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (ver sección 5.1).
- en combinación con docetaxel (ver sección 5.1) 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.
- 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 Dr. Reddys solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

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 Dr. Reddys 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 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 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). En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

#### *Cáncer de mama*

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m<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 más docetaxel.

### Cálculo de la dosis de capecitabina

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

|                                       | Nivel de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día) |  |        |  |  |
|---------------------------------------|---|--|--------|--|--|
|                                       | Dosis completa<br>1250 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%) 950 mg/m <sup>2</sup> | Dosis reducida (50%) 625 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                                | 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 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>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>750 mg/m <sup>2</sup> | Dosis reducida (50%)<br>500 mg/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 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 sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

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

| Grados de toxicidad* | Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento | Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial) |
|----------------------|--|--|
| • Grado 1            | Mantener el nivel de dosis                         | Mantener el nivel de dosis                                       |
| • Grado 2            |  |  |
| – 1ª aparición       | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1           | 100%   |

|                |  |            |
|----------------|--|------------|
| - 2ª aparición |  | 75%        |
| - 3ª aparición |  | 50%        |
| - 4ª aparición | Interrumpir el tratamiento de forma permanente   | No procede |
| • Grado 3      |  |            |
| - 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1   | 75%        |
| - 2ª aparición |  | 50%        |
| - 3ª aparición | Interrumpir el tratamiento de forma permanente   | No procede |
| • Grado 4      |  |            |
| - 1ª aparición | Interrumpir de forma permanente<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 National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

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

**Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos:**

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

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

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

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

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

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

Ajustes posológicos en poblaciones especiales:

**Insuficiencia hepática**

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para

recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

*Insuficiencia renal:* Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 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. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente “Pacientes de edad avanzada”).

#### *Pacientes de edad avanzada:*

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

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos, 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 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 en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Los comprimidos de capecitabina 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 incluidos en la sección 6.1 o a fluorouracilo,
- En pacientes con ausencia completa probada de actividad de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)
- Durante el embarazo y la lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
- En pacientes con insuficiencia hepática grave,
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver sección 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa),

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

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

##### Efectos tóxicos que limitan la dosis

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

##### Diarrea

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  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. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver sección 4.2).

##### Síndrome mano-pie

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

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

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano – pie persistente o grave (Grado Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

##### Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se ha descrito

arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

#### Hipo- o hipercalcemia

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

#### Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

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

#### Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos

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

#### Anticoagulación con derivados de cumarina

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

#### *Brivudina*

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina (ver sección 4.3 y 4.5).

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

#### Insuficiencia hepática

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

#### Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)

Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad de la DPD (por ejemplo estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad). Los pacientes con actividad baja o sin actividad DPD, una enzima implicada en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, se sabe que los pacientes con determinadas mutaciones homocigotas o determinadas mutaciones

heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (por ejemplo las variantes *DPYD\*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T Y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia casi total de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o que cause la muerte y no deben tratarse con capecitabina (ver sección 4.3). Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia total de actividad DPD.

Se ha demostrado que los pacientes con ciertas variantes heterocigotas de *DPYD* (incluyendo las variantes *DPYD\*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) tienen un mayor riesgo de toxicidad grave cuando se tratan con capecitabina.

La frecuencia del genotipo heterocigoto *DPYD\*2A* en el gen *DPYD* en pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para c.2846A>T, 2,6-6,3% para las variantes c.1236G>A/HapB3 y 0,07 a 0,1% para c.1679T>G. Se recomienda el genotipado de estos alelos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Los datos sobre la frecuencia de estas variantes de la *DPYD* en poblaciones distintas de la caucásica son limitados. No puede excluirse que otras variantes raras también puedan estar asociadas con un mayor riesgo de toxicidad grave. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen *DPYD*) y donde se considere que los beneficios de capecitabina superan los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen de quimioterapia sin fluoropirimidinas alternativo), deben tratarse con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad. Puede considerarse una reducción de la dosis inicial en estos pacientes para evitar una toxicidad grave. No hay datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica. Se ha reportado que las variantes *DPYD\*2A*, c.1679T>G conducen a una mayor reducción de la actividad enzimática que las otras variantes con un mayor riesgo de efectos adversos. Las consecuencias de una dosis reducida para la eficacia son actualmente inciertas. Por lo tanto, en ausencia de toxicidad grave, la dosis podría aumentarse siempre que el paciente esté cuidadosamente monitorizado. Los pacientes con pruebas negativas para los alelos antes mencionados pueden seguir teniendo riesgo de sufrir eventos adversos graves.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, así como en aquellos pacientes con pruebas negativas para variaciones específicas de *DPYD*, pueden sufrir toxicidades amenazantes para la vida, como una sobredosis aguda (ver sección 4.9). En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basada en la evaluación clínica, del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

#### Complicaciones oftalmológicas

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

#### Reacciones cutáneas graves

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

#### Lactosa

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Interacción con otros medicamentos:

Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur) originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con

capecitabina (ver sección 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

#### Sustratos del citocromo P-450 2C9:

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

#### Anticoagulantes derivados de cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina a y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

#### Fenitoína

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

#### Ácido folínico/ácido fólico

Un estudio de combinación de capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que es de sólo 2000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina capecitabina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

#### Antiácido

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

#### Alopurinol

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

#### Interferón alfa:

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 de capecitabina 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**

#### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.

#### Embarazo

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

#### Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. 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.

#### Fertilidad

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

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

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Capecitabina en Monoterapia:

En la tabla 4 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695, 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 Organos</b>                                       | <b>Muy Frecuentes</b><br><i>Todos los grados</i> | <b>Frecuentes</b><br><i>Todos los grados</i>                                     | <b>Poco Frecuentes</b><br><i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>   | <b>Raras / Muy raras (Experiencia post-comercialización)</b> |
|--|--|--|---|--|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>   | -  | 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 |  |
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b> | -  | -  | Lipoma  |  |

|  |          |  |  |  |
|--|----------|--|--|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |          | Neutropenia, Anemia                                    | Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina |  |
| <b>Trastorno del sistema inmunológico</b>              | ---      | ---  | Hipersensibilidad  |  |
| <b>Trastorno del metabolismo y de la nutrición</b>     | Anorexia | Deshidratación, Disminución de peso                    | Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia  |  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | ---      | Insomnio, Depresión                                    | Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido  |  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | ---      | Cefalea, Letárgia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia      | Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncopa, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica   | Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)   |
| <b>Trastornos oculares</b>                             | ---      | Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular | Agudeza visual disminuida, Diplopía.   | Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)         |
| <b>Trastorno del oído y del laberinto</b>              | ---      | ---  | Vértigo, Dolor de oídos  |  |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                            | ---      | ---  | Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia/infarto de miocardio, Fibrilación auricular Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones  | Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmos (rara) |
| <b>Trastorno vasculares</b>                            | ---      | Tromboflebitis   | Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico   |  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y</b>           | ---      | Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea                       | Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo   |  |

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>  | Diarrea, vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal | Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispesia, 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. |   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>  | ---   | Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en la pruebas de las función hepática   | Ictericia   | Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)   |
| <b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>                            | Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar**               | Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal | Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.                                      | Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección 4.4) |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo</b>                | ---   | Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia  | Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad Muscular  |   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                       | ---   | ---   | Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatina sanguínea  |   |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                      | ---   | ---   | Hemorragia vaginal  |   |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b> | Fatiga, Astenia   | Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico   | Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal  |   |

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

#### Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 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 medicamento de combinación (en

la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

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

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

| <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>Raras / Muy raras<br/>(Experiencia post-comercialización)</b> |
|--|---|---|--|
| <i>Infecciones e infestaciones</i>                     | -   | Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, <sup>+</sup> Infección, Herpes oral |  |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | <sup>+</sup> Neutropenia, <sup>+</sup> Leucopenia, <sup>+</sup> Anemia, <sup>+</sup> Fiebre neutropénica, Trombocitopenia | Depresión de la médula ósea, <sup>+</sup> 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>                 | 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, <sup>+</sup> Embolismo y trombosis                                    | Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis  |  |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y</i>  | Dolor en la garganta, Disestesia faríngea                                | Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía  |  |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>  | Estreñimiento, Dispepsia   | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal |  |
| <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 conjuntivo tejido</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  | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara) |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>               | Pirexia, Debilidad, <sup>+</sup> Letargia, Intolerancia a la 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, intoxicación y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> |  | Contusión  |  |

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

#### Descripción de las reacciones adversas relevantes

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

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%.

#### 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 <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 desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis 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 leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina por vía intravenosa seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus por vía intravenosa, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,88 (IC del 95%: 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849; IC del 95%: 0,739 - 0,976, p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705 - 0,971, p = 0,0203).

### Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon

Los datos de un ensayo clínico (NO16968) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (Estadio C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (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 leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina intravenosa seguido de un bolus intravenosa 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)

|   | Tratamiento                                     | Dosis Inicial   | Esquema   |
|---|---|---|---|
| FOLFOX-4<br>O<br>FOLFOX-4 +<br>Bevacizumab                                  | Oxaliplatino<br>Leucovorina<br>5- Fluorouracilo | 85 mg/m2 intravenoso<br>2 h<br>200 mg/m2 intravenoso<br>2 h<br>400 mg/m2 intravenoso<br>en bolus, seguido de<br>600 mg/m2 22 h<br>intravenoso durante | Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas<br>Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas<br>5-fluorouracilo intravenoso bolus/perfusión,<br>administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas |
|   | Placebo o<br>Bevacizumab                        | 5 mg/kg intravenoso<br>30-90 minutos  | Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas  |
| XELOX<br>o<br>XELOX+<br>Bevacizumab   | Oxaliplatino<br>Capecitabina                    | 130 mg/m2 intravenoso<br>2 h<br>1000 mg/m2 oral dos<br>veces al día   | Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas<br>Capecitabina oral dos veces al día durante 2<br>semanas (seguido de 1 semana de descanso)  |
|   | Placebo o<br>Bevacizumab                        | 7,5 mg/kg intravenoso<br>durante 30-90 minutos  | Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas   |
| 5-Fluorouracilo: intravenoso en bolus inmediatamente después de leucovorina |   |   |   |

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

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

| ANÁLISIS PRINCIPAL                                      |  |   |                      |
|---|--|---|----------------------|
| XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV<br>(EPP*: N=967; ITT**: N=1017) |  | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017) |                      |
| Población   | Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días) |   | HR<br>(IC del 97,5%) |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>     |  |   |                      |
| EPP ITT   | 241  | 259   | 1,05 (0,94; 1,18)    |
|   | 244  | 259   | 1,04 (0,93; 1,16)    |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>                  |  |   |                      |
| EPP ITT   | 577  | 549   | 0,97 (0,84; 1,14)    |
|   | 581  | 553   | 0,96 (0,83; 1,12)    |
| SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO                         |  |   |                      |
| Población   | Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días) |   | HR<br>(IC del 97,5%) |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>     |  |   |                      |
| EPP ITT   | 242  | 259   | 1,02 (0,92; 1,14)    |
|   | 244  | 259   | 1,01 (0,91; 1,12)    |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>                  |  |   |                      |
| EPP ITT   | 600  | 594   | 1,00 (0,88; 1,13)    |
|   | 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 irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (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 irinotecán (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. Sin embargo esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de capecitabina, respectivamente).

XELIRI se ha comparado con el 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día durante 14 días en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande (estudio BICC-C), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n=145) o XELIRI (n=141) y, además, fueron aleatorizados para recibir tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p=0,004 en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI (p=0,015). La mediana de la supervivencia global fue de 23,1 meses en FOLFIRI, 17,6 meses en mIFL (p=0,09) y 18,9 meses en XELIRI (p=0,27). Los pacientes tratados con XELIRI sufrieron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI respectivamente). En el estudio EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n=41) o XELIRI (n=44), con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14,8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que

recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

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

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

Los datos de un estudio clínico aleatorizado (Souglakos et al, 2012) comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la SLP o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (brazo A,  $n=167$ ) o XELIRI más bevacizumab (brazo B,  $n=166$ ). En el brazo B, el régimen de XELIRI utilizaba capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10,0 y 8,9 meses,  $p = 0,64$  , la supervivencia global 25,7 y 27,5 meses ,  $p = 0,55$  y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8 % ,  $p = 0,32$  para FOLFIRI - Bev y XELIRI - Bev , respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron un incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KKK 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 irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con capecitabina 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (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); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 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). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 8 Resultados principales de eficacia del estudio AIO KKK

|   | XELOX + bevacizumab<br>(ITT: N=127) | XELIRI modificado +<br>bevacizumab (ITT: N=120) | Hazard ratio<br>95% IC<br>P valor |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <b><i>Supervivencia libre de progresión a los 6 meses</i></b> |                                     |   |                                   |
| ITT   | 76%                                 | 84%   | -                                 |
| 95% IC  | 69 - 84%                            | 77 - 90%  |                                   |
| <b><i>La mediana de supervivencia libre de progresión</i></b> |                                     |   |                                   |
| ITT   | 10.4 meses                          | 12.1 meses                                      | 0.93                              |
| 95% IC  | 9.0 - 12.0                          | 10.8 - 13.2                                     | 0.82 - 1.07<br>P=0.30             |
| <b><i>La mediana de supervivencia global</i></b>              |                                     |   |                                   |
| ITT   | 24.4 meses                          | 25.5 meses                                      | 0.90                              |
| 95% IC  | 19.3 - 30.7                         | 21.0 - 31.0                                     | 0.68 - 1.19<br>P=0.45             |

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

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

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

| ANÁLISIS PRINCIPAL                                  |  |  |                    |
|---|--|--|--------------------|
|   | XELOX<br>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)           | FOLFOX-4<br>(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314) |                    |
| Población   | Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días) |  | HR<br>(IC del 95%) |
| <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)  |
| SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES                    |  |  |                    |
| Población   | Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días) |  | HR<br>(IC del 95%) |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |  |  |                    |
| PPP ITT   | 154  | 166  | 1,04 (0,87; 1,24)  |
|   | 143  | 146  | 0,97 (0,83; 1,14)  |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>              |  |  |                    |
| PPP ITT   | 393  | 402  | 1,05 (0,88; 1,27)  |
|   | 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 no son inferiores a los regímenes que contienen 5-FU.

#### Cáncer de mama:

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

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (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 solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la 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).

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de llevar a cabo estudios con medicamentos de referencia que contienen capecitabina en todos los subgrupos de la población pediátrica en el adenocarcinoma de colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma de mama (ver sección 4.2 para información del uso en pediatría).

## **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 µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T<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 µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

#### Distribución:

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

#### Biotransformación:

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en 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 β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Eliminación:

La vida media de eliminación (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 Cmax inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una Cmax un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (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 (ver sección 4.6).

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

lactosa anhidra,  
croscarmelosa sódica  
celulosa microcristalina  
hipromelosa (6 cPs)  
estearato de magnesio

*Recubrimiento del comprimido:*

Hipromelosa  
talco  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro amarillo (E172)  
óxido de hierro 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**

Blíster (PVC/PE/PVdC – Al/PET/papel ó PVC/Aclar – Al/PET/papel)

Envases:

28, 120 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Reddy Pharma Iberia S.A.

Avenida Josep Tarradellas, nº 38

08029, Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

81312

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

Diciembre 2016

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

08/2019