

CAPECITABINA VARIFARMA

CAPECITABINA

Comprimidos Recubiertos 500 mg

Industria Argentina	Venta bajo receta
CAPECITABINA VARIFARMA Cada comprimido recubierto contiene:	
Núcleo	500 mg
Capecitabina	60 mg
Lactosa monohidrato	34 mg
Celulosa Microcristalina PH 101	31 mg
Estearato de Magnesio	13 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	5 mg
Povidona K30	18 mg
Dioóxido de Silicio Coloidal	6 mg
Cubierta	
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	13,7 mg
Talco	4,7 mg
Dioóxido de titanio	9,0 mg
Carbowax 6000	2,4 mg

Vía de administración: Oral

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Capecitabina Varifarma está indicado para el tratamiento de:

- para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- cáncer colorrectal metastásico.
- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platinio.
- en combinación con docetaxel 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 antineoplásica.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica.
- en combinación con un régimen de quimioterapia que incluya una antineoplásica o bien para aquellos pacientes en los que no está indicada una terapia posterior con antineoplásicas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), código ATC: L01BC06. Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como precursor del citótoxo 5-fluoracilo (5-FU). Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver **Propiedades farmacodinámicas**). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPase), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenoinjente de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*up regulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

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

Cáncer de colon y colorrectal

Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon

Los datos de un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (estudio 7), 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 estudio, se aleatorizaron 1.987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5-FU y leucovorina (LV) (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía intravenosa [IV] seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad (SLF) 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 supervivencia 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 prespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembrionario (CEA), nodulos linfáticos al inicio y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5-FU/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 (SG) (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 estudio clínico (estudio 8) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio C de Dukes, avala el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este estudio, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y LV. 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 FULV. 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-FULV. 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-FULV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FULV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos estudios clínicos fase II controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (estudios 2 y 3) apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y LV (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina IV seguido de un bolo IV de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (capecitabina) versus 16,7% (régimen 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 estudio clínico fase II (estudio 6) 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 estudio tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 ramas donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que

incluyeron XELOX ó FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2x2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el estudio 6

Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4	Oxaliplatino 85 mg/m ² intravenoso durante 2 horas	Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino 85 mg/m ² intravenoso durante 2 horas	Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas
5-Fluorouracilo	400 mg/m ² intravenoso en bolo, seguido de 600 mg/m ² intravenoso durante 22 h	5-Fluorouracilo intravenoso bolo/perfusión administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas
Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg intravenoso durante 30-30 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino 130 mg/m ² intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas
Placebo o Bevacizumab	1.000 mg/m ² oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)	Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo intravenoso en bolo 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 entre las ramas que contenían XELOX frente a las ramas que contenían FOLFOX-4 (ver tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 5). Se realizó un análisis exploratorio prespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupo de tratamiento, XELOX+bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC del 95% 0,84; 1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis primarios 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 5. 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 97,6% 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 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del estudio 6

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT*: N=1,017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N= 937; ITT*: N= 1,017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR	(IC del 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94;1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	563	0,96 (0,83; 1,12)
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR	(IC del 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
ANÁLISIS PRINCIPAL			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Los datos de un estudio fase III (estudio 10) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5-FU y leucovorina (LV) (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía intravenosa [IV] seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad (SLF) 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 supervivencia 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 prespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembrionario (CEA), nodulos linfáticos al inicio y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5-FU/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 (SG) (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705-0,971, p = 0,0203).

Los datos de un estudio clínico (estudio 8) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio C de Dukes, avala el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este estudio, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y LV. 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 FULV. 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-FULV. 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-FULV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FULV (9%) en monoterapia.

En el estudio 11 los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLIRL (n=411) o XELIRL (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 XELIRL que para FOLIRL (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 XELIRL (41% XELIRL, 5,1% FOLIRL) respectivamente).

En el estudio 11 los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLIRL (n=411) o XELIRL (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 XELIRL que para FOLIRL (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 XELIRL (41% XELIRL, 5,1% FOLIRL) respectivamente).

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

Los datos de un estudio clínico aleatorizado comparando el tratamiento de FOLIRL + bevacizumab con el tratamiento de XELIRL + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLIRL más bevacizumab (rama A, n=167) o XELIRL más bevacizumab (rama B, n=166). En la rama B, el régimen de XELIRL utilizaba capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la 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 FOLIRL + Bev y XELIRL + Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRL + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más

alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLIRL + 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 estudio fase II (estudio 9) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyaron el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRL modificado con capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 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 3. Resultados principales de eficacia del estudio 9

XELOX + bevacizumab (ITT; N=127)	XELIRL modificado + bevacizumab (ITT: N= 120)	Hazard ratio 95% IC	Valor P
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses			
ITT	76%	84%	-
95% IC	69 - 84%	74 - 90%	-
La mediana de supervivencia libre de progresión			
ITT	10,4 meses	12,1 meses	0,93
95% IC	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
La mediana de supervivencia global			
ITT	24,4 meses	25,5 meses	0,90
95% IC	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

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

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III (ensayo 4) 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 estudio, 827 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 1. 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 (índice de riesgo 1,01; IC del 95%: 0,84-1,22). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 7). La mediana de seguimiento en los análisis primarios en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la tabla 4 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 4. Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del estudio 4

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

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

Cáncer gástrico avanzado;

Los resultados de un estudio 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 (estudio 12). En este estudio, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino fue no inferior a 5-FU en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis de supervivencia libre de progresión (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 en los dos regímenes de 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 estudio 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 (estudio 13). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1.002 pacientes 2x2 a cada uno de las siguientes 4 ramas:

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

Los análisis primarios de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (índice de riesgo 0,86; IC del 95%: 0,69 y 1,07) 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 estudios de fase II controlados que comparaban capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: metaanálisis

Los resultados de ensayos de combinación de fase II y III (estudios 2, 3, 1, 6, 4, 5) apoyan la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 70,5 días (IC del 95%: 67,1; 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina y de 68,0 días (IC del 95%: 64,7; 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=0,489) 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 estudio 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 antineoplásica. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso) y docetaxel (en dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con capecitabina + docetaxel (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (capecitabina + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en la rama tratada 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 antineoplásicos o para aquellos pacientes en los que la terapia con antineoplásicos no esté indicada

Los datos provenientes de 2 estudios 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 antineoplásicos o que no puedan ser tratados posteriormente con antineoplásicos. En estos estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 29% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en la rama tratada con la combinación capecitabina+ docetaxel (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (capecitabina + docetaxel) versus

- En pacientes con insuficiencia hepática severa,
- En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (**ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y ver interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

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, entodiestesia 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 llegan 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 ≥10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (**ver Posología y forma de administración**).

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

Síndrome mano-pie
También conocido como reacción cutánea mano-pie, entodiestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesias/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (Grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta el síndrome mano-pie de grado 2 o 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de 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 dexpanetol 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, distirritias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos casos muy raros de 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 Reacciones adversas**).

Hipo o hipercalcemia
Se ha observado hipo o hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente (**ver Reacciones adversas**).

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 Reacciones adversas**).

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 ABC 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 reciben terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (RIN o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (**ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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 del 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 Contraindicaciones y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). 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 límite superior normal (LSN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2,5 x LSN. El tratamiento con capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada descendiente hasta ≤3,0 x LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤2,5 x LSN.

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 Posología y forma de administración y ver Contraindicaciones**).

Deficiencia de dihidropririmidina deshidrogenasa (DPD)
La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (**ver Propiedades farmacocinéticas**). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, elomomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. La deficiencia de DPD puede ser detectada antes de la administración de capecitabina mediante la medición de la actividad de la DPD en un suero o en un tejido. La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

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

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

Test de deficiencia de DPD
Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima DPD antes de comenzar el tratamiento a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

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

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*29A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

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

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

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

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

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

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y ≤ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas
Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo entre los 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 Varifarma en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Lactosa
Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactase) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos
Brivudina
Brivudina ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas 5-Fluorouracilo, tegafur, originada por la inhibición de la dihidropririmidina deshidrogenasa por labrivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse concomitantemente 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 ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 31%. Dado que el metabolismo de S-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la 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 (PT o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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

Anticoagulantes derivados de cumarina
Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumón. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 31%. Dado que el metabolismo de S-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la 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 (PT o RIN) 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 fólico/ácido fólico
Un estudio de combinación de capecitabina y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando se administra con ácido fólico (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 fólico y el ácido fólico.

Antidácido
Se estudió el efecto de un antidácido 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).

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/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m² por día mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia
La DMT de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de capecitabina es de 2.000 mg/m² 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 plasma libre o a plasma total.

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

Interacción con alimentos
En todos los estudios 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 Propiedades farmacocinéticas).

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. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo
No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogénica en los estudios sobre toxicidad reproductora en animales. Estos datos constituyen evidencia preliminar de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

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

Fertilidad
No hay datos sobre Capecitabina Varifarma 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 periodo razonable después de finalizar éste. En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (**ver Datos preclínicos sobre seguridad**).

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.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas de dihidropririmidina supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. En la sección Propiedades farmacodinámicas, se detallan los principales estudios 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, entodiestesia palmo-plantar, 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 8 para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 9 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), 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 8 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios 1, 2 y 3). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras/ Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia,	

sistema linfático	-	Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INRI), Tiempo prolongado de protrombina	Angioedema (rara)
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hiperhidrocidermia
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estirido de confusión, Ataques de pánico, Humor deprímido, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Ataxia, Alteración de memoria, Ataxia, Síncopa, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Hipertensión, miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Pateguías, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Dismea de esfuerzo
Trastornos gastro-intestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dolor del abdomen, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esófagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome entodiestesia 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	Amplolias, Úlceras cutáneas, Rash, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la cara, Purpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de huesos, Dolor espaldas, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Prexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Síntomas de gripe, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal

** Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome entodiestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Capecitabina en terapia de combinación
La tabla 9 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales estudios 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 8). 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 combinación 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 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, Infección, Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Fiebre, Neutropenia, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperlipcemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblores, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipostesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Op seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	-	Zumbido en los oídos, Hipocacusia	
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/rubor	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesias faríngeas	Hipo, Dolor faringo-laríngeo, Disfonía	

*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 estudios de combinación.

Descripción de las reacciones adversas relevantes
Síndrome mano-pie (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Para la dosis de capecitabina administrada dos veces al día en los días 1 al 14 cada 3 semanas, se observó que en los estudios 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 una rama de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 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 metaanálisis de 14 estudios clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar 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 (incremento de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes. Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incremento de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1). 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Además de las RAMs descritas en las tablas 8 y 9 y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 estudios clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 estudios fase III y 5 estudios 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%: cardiomi