CAPECITABINA VARIFARMA **CAPECITABINA**

Comprimidos Recubiertos 500 mg

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

Vía de administración: Oral

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

Capecitabina Varifarma está indicado para el tratamiento de:
- para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadío III (estadio C de Dukes).

ratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

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 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

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 un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver Propiedades farmacocinéticas). 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 (up regulation) 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 desoxiunidílico 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 estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizad controlado (estudio 7, 1) 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 alea pruebas para diferencias la supervivencia libre de toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 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 preespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembrionario (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 (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 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 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 FU/LV. El análisis del objetivo secundario de SLR avala estos resultados con ur 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; 1.25]; 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 os adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FLU/LV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico Los datos provenientes de dos estudios clínicos fase III 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/m dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándos 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

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III (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

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

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el estudio 6

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4	Oxaliplatino	85 mg/m2 intravenoso	Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
0		durante 2 h	Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semana
FOLFOX-4+	Leucovorina	200 mg/m² intravenoso	5-Fluorouracilo intravenoso bolo/perfusiór
Bevacizumab		ďurante 2 h	administrado en Días 1 y 2, cada 2 semana
	5-Fluorouracilo	400 mg/m² intravenoso	-
		en bolo, seguido de	
		600 mg/m² intravenoso	
		durante 22 h	
	Placebo o	5 mg/kg intravenoso	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2
	Bevacizumab		
XELOX	Oxaliplatino	130 mg/m² intravenoso	Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas
o XELOX+		durante 2 h	
Bevacizumab	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral dos	Capecitabina oral dos veces al día
		veces al día	durante 2 semanas (seguido de 1
			semana de descanso)
	Placebo o		Día 1, previo a XELOX, cada 3
		durante 30-90 minutos	

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 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 análisia 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 (malce de l'espair), (1, 1, 10 et 97,3 8 (0,04, 1,22). La séguimiente meute en en imbinit 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 5. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el ratamiento 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 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del

	ANÁLISI	S PRINCIPAL		
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1.017)				
Población				
	•	. ,	(IC del 97,5%)	
Parámetro: Supervivencia libre de progresión				
EPP	241	259	1,05 (0,94;1,18)	
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)	
Parámetro: Supervivencia global				
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)	
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)	
	SEGUIMIENTO	ADICIONAL DE UN AÑO) '	
Población	Mediana del Tiempo hasta	Acontecimiento (Días)	HR	
			(IC del 97,5%)	
	: Supervivencia libre de pro			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)	
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)	
Parámetro: Supervivencia global				
	ANALISIS	S PRINCIPAL		
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)	
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)	

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

Los datos de un estudio fase III (estudio 10) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95% 5,1 - 6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95% 7,0-8,3 meses; p=0,0002) con XELIRI.
Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastroini

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 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados

en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyer 1.000 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m² de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande, los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144). pacientes tueron aleatorizados para recibir de forma ablerta ya tuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n=145) o XELIRI (n=141) y, además, fueron aleatorizados para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p=0,015). 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 ex pintestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y

En el estudio 11 los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI 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%

En otro estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en la rama de XELIRI y del 48% en la rama de FOLFIRI (p = 0,76). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes de la rama de XELIRI y el 26% de los pacientes de la rama de FOLFIRI no tenían la enfermedac (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.

Se utilizaron los resultados de los tres estudios anteriores para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció con una reducción signific 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 comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + 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 FOLFIRI más bevacizumab (rama A, n=167) o XELIRI más bevacizumab (rama B, n=166). En la rama B, el régimen de XELIRI utilizaba capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la 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 v XELIRI - Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más

a de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, ones de dosis e interrupciones del tratami

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un estudio fase II (estudio 9) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 30 minutos. el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas) ; 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 3. Resultados principales de eficacia del estudio 9

tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses

	XELOX + bevacizumab	XELIRI modificado +	Hazard ratio 95% IC	
	(ITT: N=127)	bevacizumab (ITT: N= 120)	Valor P	
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses				
ITT	76%	84%		
95% IC	69 - 84%	77 - 90%	-	
La mediar	na 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 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 y aleatorizado apoyan el uso de capecitabilia en cominación con coalipitation para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este estudio, 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 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 términ supervivencia libre de progresión (ver tabla 7). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 7). La mediana nto en los análisis principales 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

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

		SPRINCIPAL			
	XELOX FOLFOX-4				
(PPP*:	N=251; ITT**: N=313)	(PPP*: N=252; IT	T**: N=314)		
Población	Mediana del Tiempo hasta	Acontecimiento (Días)	HR		
	•	,	(IC del 95%		
Parámetro	: Supervivencia libre de pro-	gresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87;1,2		
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,		
Parámetro	: Supervivencia global				
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,		
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,		
	SEGUIMIENTO ADI	CIONAL DE 6 MESES			
Población Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)					
	-		(IC del 95%)		
Parámetro	: Supervivencia libre de pro	gresión	` '		
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,2		
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,		
Parámetro: Supervivencia global					
	ANÁLISIS P	RINCIPAL			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,		
PPP	000				
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,		

*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 embinación con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (indice 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 +

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 perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).

- ECX: epirubicina (50 mg/m² como 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

ng/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

- 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 principales 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%: 0,8-0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (indice 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 enes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los regímenes basados en

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 estudios clínicos (estudios 2, 3, 1, 6, 4,5) apoya la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC del 95%: 671; 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina y de 683 días (IC del 95%: 646: 715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89; 1,00; p=0,0489) indicando que los regimenes 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 ratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras allo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. 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) fue 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

Monoterapia con capecitabina tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté

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 antraciclinas o que no puedan ser ratados posteriormente con antraciclinas. 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 (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de rvivencia fue de 384 y 373 días

Todas las indicaciones

En un meta-análisis de 14 estudios clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, regimentes de qualifoterapia en manipos indicatories (carcier de coloni, coloriectus) ástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con capecitabina que esarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor supervivencia global comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie; supervivencia media global de 1.100 días (IC del 95%: 1.007 - 1.200) frente a 691 días (IC del 95%: 638 - 754) con

Propiedades farmacocinéticas La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m² /día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC 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 á una farmacocinética no lineal del metabolito activo

Tras la administración oral, 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 alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero sólo nodifica mínimamente el valor de ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito posterior 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos. las concentraciones plasmáticas máximas (C muse m μ g/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y α -fluoro- β -alanina (FBAL) tueron 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas $(\tilde{\Gamma}_{max}$ en ioras) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del ABC_{0-m} en µg.h/ml fueron 7,75, (24,24,62,23,342,62,33)7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

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

En primer lugar, capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidína 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). Las 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 (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa ompe 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 Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de

La vida media de eliminación (t., 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 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

Los estudios fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de ocetaxel o paclitaxel y viceversa mostro que no existe electo de capecitación a conocimiento de docetaxel o paclitaxel (C_{máx} y ABC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre

armacocinética en poblaciones especiales

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

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

<u>Pacientes con insuficiencia renal</u>. En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a severa, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto v el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina disminuve el 50%) y a FBAL (114% aumento del ABC 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 armacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de

umento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal

Factores étnicos. Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una C_{máx} inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{máx} un 25% inferior y un ABC 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).

Posología y forma de administración Capecitabina Varifarma solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa rapido de riectionalmentos antinicophistos. Se feccimienta antinicipación minicipación ara 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 Varifarma de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología Posología recomendada <mark>(ver Propiedades farmacodinámicas):</mark>

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/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) 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.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 - 1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada **(ver Propiedades farmacodinámicas)**. En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, sequido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con a ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento advuvante 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/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² 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 Varifarma

Tabla 5. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m²

	-		_		
	Nivel de dosis de 1.250 mg/m² (dos veces al día)				
	Dosis completa		comprimidos	Dosis	Dosis
	1.250 mg/m ²		o comprimidos	reducida	reducida
			administración	(75%)	(50%)
		(cada toma ha de	ser administrada	950 mg/m ²	625 mg/m ²
			y por la noche)	_	
Superficie	Dosis por	150 mg	500 mg	Dosis por	Dosis por
corporal (m²)	administración			administración	administración
	(mg)			(mg)	(mg)
≤1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 - 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabla 6. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m

	•				
	Nivel	l de dosis de 1.0	00 mg/m² (dos v	reces al día)	
	Dosis completa		comprimidos	Dosis	Dosis
	1.000 mg/m ²		comprimidos	reducida	reducida
		de 500 mg por	(75%)	(50%)	
		(cada toma ha de	ser administrada	750 mg/m ²	500 mg/m ²
		por la mañana	y por la noche)		
Superficie	Dosis por	150 mg	500 mg	Dosis por	Dosis por
corporal (m ²)	administración			administración	administraciór
	(mg)			(mg)	(mg)
≤1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante nático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento d reducción de la dosis). Lina vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser potencialmente mortales, como por ej. alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir nmediatamente 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

Tabla 7. 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	100%
2ª aparición	grado 0 - 1	75%
3ª aparición	7	50%
4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de	No procede
	forma permanente	
Grado 3		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita	75%
2ª aparición	grado 0 - 1	50%
3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede

Interrumpir de forma permanente o si el médico considera que es más eneficioso para el paciente continua interrumpir hasta que remita a grado 0-1 Interrumpir de forma permanente

*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute d Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US Nacional Cancer Institute, versión

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1,5 x 10º/l y/o recuento de trombocitos <100 x 10⁹/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 e recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 109/l o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10⁹/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)

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

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

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina. Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las

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)

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

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

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m². 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 Varifarma. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente "Pacientes de edad avanzada").

Pacientes de edad avanzada

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

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

En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver **Propiedades** farmacodinámicas). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces al día.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población

a companya de reference de colon polarizata de reference d pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

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

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 sternas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos ectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el sistema nervioso central (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 repetid (1.379 mg/m²/día).

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

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

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.

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), capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (in vitro) y una tendencia positiva en los test de micronúcleo de médula ósea murina (in vivo).

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

(ver Advertencias y precauciones especiales de empleo),
• Durante el embarazo y la lactancia, • En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

• En pacientes con insuficiencia hepática severa, • En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina por debajo de 30

 Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver Advertencias y precaucione) especiales de empleo y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de

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

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 cutáriea 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

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 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).

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 grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y e corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se hava ehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desen Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver Posología y forma de administración)

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

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

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 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 combinación, no se recomienda el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del sindrome 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

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 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 y angina de pecho (ver Reacciones adversas).

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

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

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.

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 monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta \leq 3,0 x LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta \leq 2,5 x

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

Deficiencia de dihidropirimidina 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, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer

ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

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 otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Er ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha

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

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

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

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

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 v c. 1236G>A/HapB3) presentan un

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

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

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

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

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 \geq 16 ng/ml y \leq 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

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

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

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 lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este

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

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

Interacción con otros medicamentos

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropririmidinas (p.ej. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidroprirmidina deshidrogenasa por labrivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoroprirmidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina (ver Contraindicaciones y ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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

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 fenitorina). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación v/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 91%. Dado que el metabolismo de R-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 regula para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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

Ácido folínico/ácido fólico Un estudio de combinación de capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el

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).

<u>lopurinol</u> e 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

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

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

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

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 disminuve el

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 tratamient 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.

sado 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.

No existen estudios sobre capecitabina en muieres 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 animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está

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

lo hay datos sobre Capecitabina Varifarma y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotales 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 Datos preclínicos

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

El tratamiento con dihidropririmidinas 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

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

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

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 regimenes 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

Capecitabina en Monoterapia

obtenida del análisis combinado

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 principale s 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

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

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,	

istema linfático			Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado	
rastornos del istema nmunológico	-	-	de protrombina Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
rastornos del netabolismo y le la nutrición	Anorexia	Deshidratación Disminución del peso	Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia	
rastornos osiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
rastornos del istema iervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	falopatía tóxi (muy rara)
rastornos culares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis de conducto lacrimal (rar alteración corneal (rara queratitis (rar queratitis puntiforme (rara)
rastornos del ído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
rastornos ardíacos	-	-	Angina inestable, Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/Infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara bradicardia (rara), vasoespasn (rara)
rastornos asculares	-	Tromboflebitis	profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
rastornos espiratorios, orácicos y nediastínicos	•	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
rastomos jastro- ntestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
rastornos lepatobiliares	-	Hiperbilirrubi- nemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rar hepatitis colestásica (rara)
rastomos de a piel y del tejido ubcutáneo	Sindrome eritrodisestesia palmo-plantar**	Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmen- tación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	de hipersensibilización a la radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rar reacciones cutáneas grav como sindro de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección 4.4)
rastornos nusculo- esqueléticos del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
rastornos enales y rinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
rastornos del parato eproductor de la mama	-	-	Hemorragia vaginal	
rastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

** Basado en la ex	periencia poscomero	cialización, el sín	ndrome eritrodises	tesia palmo-plantar persist	ente o
grave puede cor	nducir con el tiemp	o a la pérdida	de las huellas	dactilares (ver Adverten	cias y

Capecitabina en terapia de combinación La tabla 9 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regimenes 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 mayo ecuencia 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 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

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

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

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Sindrome mano-pie (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² 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 advuvante 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 1000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 cada 3 semanas en terapia de combinación con pecitabina 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, colorrecta 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 aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento er la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

<u>Diarrea</u> (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo) Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido ob

50% de los pacientes. Los resultados de un metaanálisis de 14 ensavos 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 estadisticamente 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.

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%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y

Encefalopatía

Además de las RAMs descritas en las tablas 8 y 9 y basado en el análisis combinado de

los datos de seguridad de 7 estudios clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de

capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0.1%

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

Pacientes de edad avanzada (ver Posología y forma de administración) El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas 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 etiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con

Los resultados de un metagnálisis de 14 estudios clínicos con datos de más de 4 700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

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

Pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades

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 enal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente 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 (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 continua de la relación beneficio/riesgo del

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

En Argentina ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología: Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI) -Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160 -Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/

-Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011)

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original. Evitar la exposición

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A. Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica. En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

En Ecuador Importado y distribuido por Varifarma Ecuador S.A., Quito - Ecuador. VENTA BAJO RECETA MÉDICA Conservar a temperatura no mayor a 30°C. Reg. San. N°.: 1025-MEE-0615

Fecha última revisión: Diciembre 2023

