

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xelcip 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de capecitabina.

*Excipiente con efecto conocido:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 41 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, en forma de cápsula y biconvexos con la inscripción «500» en una cara y lisos por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Xelcip comprimidos recubiertos con película está indicado en el tratamiento de:

- para el tratamiento complementario posquirúrgico de los pacientes tras la cirugía del cáncer de colon en estadio III (estadio C de Duke, ver sección 5.1).
- cáncer colorrectal metastatizante (ver sección 5.1).
- tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con una pauta que contiene platino (ver sección 5.1).
- en combinación con el docetaxel (ver sección 5.1) para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastatizante tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento anterior debe haber comprendido una antraciclina.
- en monoterapia para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastatizante tras el fracaso del tratamiento con taxanos y una pauta quimioterápica con antraciclina, o para las pacientes con las que no está indicado continuar el tratamiento con antraciclina.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Solo un médico con formación y experiencia en la utilización de fármacos antineoplásicos debe recetar capecitabina. Se recomienda una cuidadosa monitorización para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

Es preciso interrumpir el tratamiento si se observa progresión de la neoplasia o una reacción adversa intolerable. En las tablas 1 y 2 se indican los cálculos de las dosis habituales y reducidas en función de la superficie corporal de las dosis iniciales de capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> y de 1000 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

### Posología

Posología recomendada (ver sección 5.1):

#### En monoterapia

##### *Cáncer de colon, colorrectal y de mama*

La dosis inicial recomendada de capecitabina administrado en monoterapia para el tratamiento complementario posquirúrgico del cáncer de colon, para el tratamiento del cáncer colorrectal metastatizante o del cáncer de mama localmente avanzado o metastatizante es de 1250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche, equivalentes a una dosis diaria total de 2500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días seguidos de un período de reposo de siete días. Se recomienda administrar el tratamiento complementario posquirúrgico a los pacientes con cáncer de colon en estadio III durante un período total de 6 meses.

#### Tratamiento en combinación

##### *Cáncer de colon, colorrectal y gástrico*

Como tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a un intervalo de 800 a 1000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguidos de un período de reposo de siete días, o bien a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continua (ver sección 5.1). En combinación con irinotecan, la dosis inicial recomendada es 800mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200mg/m<sup>2</sup> de irinotecan. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influyen la dosis inicial de capecitabina. Debe comenzarse la medicación previa para mantener una hidratación suficiente y la antiemética conforme el resumen de las características del producto del cisplatino antes de administrar el cisplatino a los pacientes que reciben la combinación de capecitabina con cisplatino. Se recomienda la administración de medicación previa con antieméticos conforme el resumen de las características del producto del oxaliplatino a los pacientes que reciben la combinación de capecitabina y oxaliplatino. Se recomienda administrar el tratamiento complementario posquirúrgico a los pacientes con cáncer de colon en estadio III durante un período total de 6 meses.

##### *Cáncer de mama*

En combinación con el docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama metastatizante es de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días seguidos de un período de reposo de siete días en combinación con docetaxel en una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de una hora cada tres semanas. Debe comenzarse la medicación previa con un corticoesteroide oral como la dexametasona conforme el resumen de las características del producto del docetaxel antes de la administración del docetaxel a los pacientes que reciben la combinación de capecitabina más docetaxel.

#### *Cálculos de la dosis de capecitabina*

Tabla 1: Cálculos de la dosis habitual y reducida en función de la superficie corporal con una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup>

Concentración de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)					
Dosis completa 1250 mg/m <sup>2</sup>		Número de comprimidos de 150 mg o de 500 mg por toma (cada toma se administrará por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por toma (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por toma (mg)	Dosis por toma (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2: Cálculos de la dosis habitual y reducida en función de la superficie corporal con una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup>

Concentración de dosis de 1000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)					
Dosis completa 1000 mg/m <sup>2</sup>		Número de comprimidos de 150 mg o de 500 mg por toma (cada toma se administrará por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie	Dosis por toma			Dosis por toma (mg)	Dosis por toma (mg)

corporal (m <sup>2</sup> )	(mg)	150 mg	500 mg		
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

*Ajustes de la posología durante el tratamiento:*

*General*

La toxicidad producida por la administración de capecitabina puede mitigarse con un tratamiento sintomático o modificando la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez reducida la dosis, no debe aumentarse posteriormente. Cuando se presenten reacciones adversas que el médico considere improbable que se vuelvan graves o potencialmente mortales como por ejemplo alopecia, alteraciones del gusto o alteraciones en las uñas, puede continuarse el tratamiento con la misma dosis sin tener que reducirla o interrumpir su administración. Hay que informar a los pacientes que usen capecitabina de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente si se presenta una reacción adversa moderada o grave. Las dosis de capecitabina omitidas por causa de reacciones adversas no se recuperan. A continuación se indican las modificaciones de la dosis recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3: Programa de reducción de la dosis de capecitabina (ciclo de tres semanas o tratamiento continuo)

Grados de toxicidad*	Modificaciones de la dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de la dosis para el ciclo o dosis siguiente (% de dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener la concentración de dosis	Mantener la concentración de dosis
• <i>Grado 2</i>		
- 1. <sup>a</sup> aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0 o 1	100%
- 2. <sup>a</sup> aparición		75%
3. <sup>a</sup> aparición		50%
- 4. <sup>a</sup> aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 3</i>		

- 1. <sup>a</sup> aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0 o 1	75%
- 2. <sup>a</sup> aparición		50%
- 3. <sup>a</sup> aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 4</i>		
- 1. <sup>a</sup> aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente o si el médico considera que lo mejor para el paciente es continuar el tratamiento, interrumpir la administración hasta que remita a grados 0 o 1	50%
- 2. <sup>a</sup> aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente	No procede

\*Conforme a los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG, versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para las Reacciones Adversas (CTCAE) del Cancer Therapy Evaluation Program, del National Cancer Institute de los EE. UU., versión 3.0. Para la eritrodisestesia palmoplantar y la hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

### *Hematología*

Los pacientes con un número basal de neutrófilos inferior a  $1,5 \times 10^9/l$  o un número de trombocitos inferior a  $100 \times 10^9/l$  no deben recibir un tratamiento con capecitabina. Si las valoraciones analíticas no programadas efectuadas durante un ciclo de tratamiento muestran que el número de neutrófilos desciende por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$  o que el número de trombocitos se reduce por debajo de  $75 \times 10^9/l$ , es preciso interrumpir el tratamiento con capecitabina.

### *Modificaciones de la dosis por reacciones adversas cuando se emplea Capecitabina en un ciclo de tres semanas en combinación con otros medicamentos*

Las modificaciones de la dosis por causa de reacciones adversas cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de tres semanas en combinación con otros fármacos debe llevarse a cabo siguiendo las indicaciones de la tabla 3 sobre capecitabina incluida anteriormente y conforme al resumen de las características del producto pertinente de todos los medicamentos.

Al comienzo de un ciclo de tratamiento, si está indicado retrasar el tratamiento bien de capecitabina o bien de los otros fármacos, hay que retrasar la administración de todos los fármacos hasta que se vuelvan a cumplir todos los requisitos para retomar el tratamiento con todos ellos.

Durante un ciclo de tratamiento para aquellas reacciones adversas que el médico que administra el tratamiento no considere relacionadas con capecitabina, debe continuarse el tratamiento con capecitabina y ajustarse la dosis del otro fármaco en función de la ficha técnica pertinente.

Si debe suspenderse de forma permanente la administración de los otros fármacos, puede retomarse el tratamiento con capecitabina cuando se vuelvan a cumplir los requisitos para comenzar de nuevo con capecitabina.

Esta recomendación es pertinente para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

#### *Modificaciones de la dosis por reacciones adversas cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros fármacos*

Las modificaciones de la dosis por causa de reacciones adversas cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros fármacos debe llevarse a cabo siguiendo las indicaciones de la tabla 3 sobre capecitabina indicada anteriormente y conforme al resumen de las características del producto pertinente de los otros medicamentos utilizados.

#### *Ajustes de la posología para las poblaciones especiales:*

##### *Pacientes con deterioro hepático*

No hay datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático como para hacer una recomendación posológica. No se dispone de datos sobre pacientes con deterioro hepático debido a una cirrosis o una hepatitis.

##### *Alteración renal*

capecitabina está contraindicada para los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina basal inferior a 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min en la situación basal) aumenta en comparación con la población general. En pacientes con alteración renal moderada en la situación basal, se recomienda efectuar una reducción de la dosis al 75% con una dosis inicial de 1250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con alteración renal moderada en la situación basal, no es necesario efectuar ninguna reducción de la dosis con una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina entre 51 y 80 ml/m<sup>2</sup> en la situación basal) no se recomienda aplicar ningún ajuste de la dosis inicial. Se recomienda llevar a cabo un seguimiento estricto e interrumpir el tratamiento lo antes posible si el paciente manifiesta una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento y un ajuste posterior de la dosis según lo descrito en la tabla 3 que se incluye anteriormente. Si el aclaramiento de creatinina calculado desciende durante el tratamiento a un valor inferior a 30 ml/min, debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina. Estos ajustes recomendados de la dosis para la alteración renal son válidos tanto para la capecitabina en monoterapia como para su uso en combinación (ver también la sección «Ancianos» más adelante).

##### *Ancianos*

Durante la monoterapia con capecitabina, no es necesario efectuar ningún ajuste de la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 o 4 se presentaron con más frecuencia en pacientes de 60 años o más en comparación con los pacientes jóvenes.

Cuando se utilizó capecitabina en combinación con otros fármacos, los pacientes ancianos (de 65 años o más) experimentaron más reacciones adversas de grado 3 y 4, incluso reacciones adversas que conllevaron

la interrupción del tratamiento, en comparación con los pacientes jóvenes. Se recomienda efectuar un estricto seguimiento de los pacientes de 60 años o más.

- *En combinación con docetaxel:* se observó un aumento de la incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en pacientes de 60 años o más (ver sección 5.1). Se recomienda aplicar una reducción de la dosis inicial de capecitabina al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) para los pacientes de 60 años o más. Si no se observa ninguna reacción adversa en pacientes de 60 años o más tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, puede aumentarse escalonadamente la dosis de capecitabina con precaución hasta 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Los comprimidos de Xelcip se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Los comprimidos de Xelcip no se deben triturar ni dividir.

.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Antecedentes de reacciones adversas intensas e inesperadas al tratamiento con una fluoropirimidina
- Hipersensibilidad a la capecitabina o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a fluorouracilo
- Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)
- Durante el embarazo y la lactancia
- Pacientes con leucocitopenia, neutrocitopenia o trombocitopenia intensas
- Pacientes con deterioro hepático grave
- Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver sección 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa)

Si existe alguna contraindicación con cualquiera de los medicamentos incluidos en la pauta en combinación, no debe utilizarse ese medicamento.

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

##### Toxicidades limitantes de la dosis

Las toxicidades limitantes de la dosis abarcan diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodismestesia palmoplantar (reacción cutánea en manos y pies). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no obligan a suspender de forma permanente el tratamiento, aunque puede ser preciso tener que retrasar o reducir algunas dosis.

##### Diarrea

Los pacientes con diarrea intensa deben ser sometidos a un estricto seguimiento y a una reposición hidroelectrolítica si sufren deshidratación. Pueden emplearse los tratamientos antidiarreicos habituales (como la loperamida). La diarrea de grado 2 según el NCIC CTC se define como un aumento de cuatro a

seis deposiciones al día o deposiciones nocturnas, y la diarrea de grado 3 como un aumento de siete a nueve deposiciones al día o incontinencia fecal y malabsorción. La diarrea de grado 4 consiste en un aumento de diez o más deposiciones diarias, diarrea hemorrágica macroscópica o en la necesidad de administrar nutrición parenteral. La reducción de la dosis debe aplicarse cuando sea preciso (ver sección 4.2).

#### Deshidratación

La deshidratación debe evitarse o corregirse desde el comienzo. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse rápidamente. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación puede ser potencialmente mortal. Si se presenta una deshidratación de grado 2 (o superior), es preciso interrumpir el tratamiento con Capecitabina inmediatamente y corregir la deshidratación. No debe retomarse el tratamiento hasta que el paciente se encuentre rehidratado y se hayan corregido o atendido todos los factores desencadenantes. Las modificaciones de la dosis aplicadas deben instaurarse para el factor desencadenante cuando sea necesario (ver sección 4.2).

#### Eritrodisestesia palmoplantar

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, también conocida como reacción cutánea en manos y pies o eritema acro provocado por la quimioterapia.

La eritrodisestesia palmoplantar de grado 1 se define como entumecimiento, disestesias o parestesias, cosquilleo, hinchazón indolora o eritema en las manos y los pies, o un malestar que no altera las actividades normales del sujeto.

La eritrodisestesia palmoplantar de grado 2 consiste en un eritema doloroso e hinchazón de las manos y los pies o malestar que afectan a las actividades cotidianas del paciente.

La eritrodisestesia palmoplantar de grado 3 es una descamación húmeda, con formación de úlceras, formación de ampollas y dolor intenso en las manos o los pies, o un malestar intenso que provoca que el paciente se vea incapaz de trabajar o llevar a cabo sus actividades cotidianas. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar persistente o grave (grados 2 y más) puede eventualmente producir a la pérdida de las huellas digitales que puede interferir en la identificación del paciente. Si se produce una eritrodisestesia palmoplantar de grados 2 o 3, la administración de Capecitabina debe interrumpirse hasta que se resuelva la reacción adversa o su intensidad se reduzca a grado 1. Tras la aparición de una eritrodisestesia palmoplantar de grado 3, deben reducirse las dosis posteriores de Capecitabina. Cuando se usan Capecitabina y el cisplatino en combinación, no se recomienda emplear vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento sintomático o profiláctico secundario de la eritrodisestesia palmoplantar, porque los informes publicados indican que puede reducir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

#### Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se ha asociado al tratamiento con fluoropirimidina, que abarca infarto de miocardio, angina, arritmias, choque cardíaco, muerte súbita y alteraciones electrocardiográficas (incluidos los casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas pueden ser más frecuentes en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria. Se han notificado arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía en pacientes que recibieron Capecitabina. Se recomienda precaución con los pacientes con antecedentes de cardiopatía, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

### Hipocalcemia o hipercalcemia

Se han dado casos de hipocalcemia o hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Es preciso actuar con precaución con los pacientes que sufren hipocalcemia o hipercalcemia previas (ver sección 4.8).

### Trastornos del sistema nervioso central o periférico

Hay que actuar con precaución con los pacientes que tienen un trastorno del sistema nervioso central o periférico, p. ej. metástasis cerebral o una neuropatía (ver sección 4.8).

### Diabetes mellitus o alteraciones electrolíticas

Debe actuarse con precaución con los pacientes que sufren diabetes *mellitus* o alteraciones electrolíticas, ya que pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

### Anticoagulantes cumarínicos

En un estudio de interacción farmacológica en el que se administró una sola dosis de warfarina, se observó un aumento significativo del ABC media (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición del sistema de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 por parte de la capecitabina. Los pacientes que reciben un tratamiento concomitante con Capecitabina y anticoagulantes cumarínicos por vía oral deben ser sometidos a un estricto seguimiento de la respuesta anticoagulante (IIN o tiempo de protrombina) y la dosis de anticoagulante tiene que ajustarse en consecuencia (ver sección 4.5).

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

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

### Deterioro hepático

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con deterioro hepático, el uso de Capecitabina debe supervisarse estrictamente en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis hepáticas. La administración de Capecitabina debe interrumpirse si se observan aumentos de la bilirrubina relacionados con el tratamiento superiores a  $3,0 \times \text{LSN}$  (límite superior de la normalidad). El tratamiento con Capecitabina en monoterapia puede recomenzarse cuando la bilirrubina descienda a  $\leq 3,0 \times \text{LSN}$  o las aminotransferasas hepáticas desciendan a  $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ .

### Alteración renal

La incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con alteración renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) aumenta en comparación con la población general (ver sección 4.2 y 4.3).

### Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después del aumento 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 presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Xelcip (ver sección 4.3).

#### *Deficiencia parcial de DPD*

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

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

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

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

#### *Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD*

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

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

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

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

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1.1% para c.2846A> T, de un 2.6 a 6.3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de 0,07 a 0,1% para c.1679T> G.

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

#### *Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD*

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

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidina potencialmente mortal o mortal. Los niveles de uracilo en sangre se deben interpretar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver «Pruebas para la deficiencia de DPD» más arriba).

#### *Complicaciones oftalmológicas*

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

#### *Reacciones cutáneas graves*

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

#### Excipientes

##### *Lactosa monohidrato*

Dado que este medicamento contiene monohidrato de lactosa como excipiente, los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

##### *Sodio*

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

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

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

Solo se han efectuado estudios de interacción con personas adultas.

#### Interacción con otros medicamentos:

### *Brivudina*

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, y 5-Fluorouracilo, tegafurU), originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina (ver sección 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

### Sustratos del citocromo P-450 2C9

Aparte de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9.

Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en la sección 4.4.

### Anticoagulantes cumarínicos

Se han notificado alteraciones de los parámetros de la coagulación y hemorragia en pacientes que recibieron Capecitabina de forma concomitante con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina y el fenprocumon. Estas reacciones tuvieron lugar tras varios días y hasta varios meses después de empezar el tratamiento con Capecitabina y, en algunos casos, tras un mes de acabar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, tras una sola dosis de 20 mg de warfarina el tratamiento con Capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina en un 57% con un aumento del 91% en el valor del IIN. Dado que el metabolismo de la R-warfarina no se vio afectado, estos resultados indican que la capecitabina reduce la actividad de la isoenzima 2C9, pero no tiene ningún efecto en las isoenzimas 1A2 y 3A4. Los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante con Capecitabina deben someterse a un estricto seguimiento de forma regular para detectar posibles alteraciones en los parámetros de la coagulación (TP o IIN) y ajustar la dosis de anticoagulante en consecuencia.

### Fenitoína

Se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína que provocó síntomas de intoxicación con fenitoína en casos aislados durante el tratamiento concomitante con Capecitabina y fenitoína. Los pacientes que reciben fenitoína de forma concomitante con Capecitabina deben someterse a un seguimiento regular para detectar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

### Ácido folínico/ácido fólico

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

### Antiácidos

Se investigó el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la farmacocinética de la capecitabina. Se observó un pequeño aumento en las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (la 5'-DFCR); no se detectó ningún efecto en los tres principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

### Alopurinol

Se han observado interacciones del 5-FU con el alopurinol, lo que posiblemente redujo la eficacia del 5-FU. Es preciso evitar el uso simultáneo del alopurinol con Capecitabina.

### Interferón $\alpha$

La DMT de Capecitabina fue de 2000 mg/m<sup>2</sup> al día en combinación con interferón  $\alpha$ -2a (3 MUI/m<sup>2</sup> al día) en comparación con 3000 mg/m<sup>2</sup> al día cuando se utilizó Capecitabina en monoterapia.

### Radioterapia

La DMT de Capecitabina en monoterapia aplicando la pauta de administración intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup>, mientras que en combinación con la radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de Capecitabina es de 2000 mg/m<sup>2</sup> al día utilizando bien una pauta de administración continua o bien de lunes a viernes todos los días durante un ciclo de radioterapia de seis semanas.

### Oxaliplatino

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a la capecitabina o sus metabolitos, al platino libre o al platino total cuando se administró la capecitabina con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab.

### Bevacizumab

No se observó ningún efecto clínicamente significativo del bevacizumab en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos en presencia de oxaliplatino.

### Interacción con los alimentos

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de administrar Capecitabina durante los 30 minutos posteriores a una comida. Dado que los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina junto con alimentos. El consumo de alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina (ver sección 5.2).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

Es preciso informar a las mujeres en edad fértil de que deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben un tratamiento con Capecitabina. Si la paciente se queda embarazada mientras recibe Capecitabina, debe explicársele el posible riesgo para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método eficaz de anticoncepción 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 se han llevado a cabo estudios con mujeres embarazadas a las que se les administró Capecitabina; sin embargo, debe presuponerse que Capecitabina puede dañar al feto si se administra a mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad reproductiva efectuados con animales, la administración de Capecitabina provocó embrioletalidad y teratogenia. Estos fenómenos son efectos esperados de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicado durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si Capecitabina se excreta 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 observaron cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

### Fertilidad

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

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

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

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve o moderada. La capecitabina puede provocar mareos, cansancio y náuseas.

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Capecitabina se basa en los datos obtenidos de más de 3000 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o con Capecitabina en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para diversas indicaciones. Los perfiles de seguridad con la monoterapia con Capecitabina de los pacientes con cáncer de mama metastatizante, de los pacientes con cáncer colorrectal metastatizante y de los pacientes con cáncer de colon son comparables. Ver sección 5.1 para obtener detalles de los principales estudios, entre ellos de los diseños y los principales resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia o de importancia clínica fueron los trastornos gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y

estomatitis), la eritrodisestesia palmoplantar (reacción cutánea en manos y pies), cansancio, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la disfunción renal en pacientes con alteraciones de la función renal previas y trombosis o embolia.

#### *Resumen tabulado de las reacciones adversas*

Las reacciones adversas que el investigador consideró posiblemente, probablemente o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina se indican en la tabla 4 cuando se administra en monoterapia y en la tabla 5 cuando se administra en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para diversas indicaciones. Los grupos de frecuencia se definen con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Capecitabina en monoterapia:

En la tabla 4 se indican las reacciones adversas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis agrupado de los datos de seguridad obtenidos de los tres estudios principales en los que participaron más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695 y SO14796). Las reacciones adversas se incluyen en el grupo de frecuencia pertinente en función de la incidencia global extraída del análisis agrupado.

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento observadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes Todos los grados</b>	<b>Frecuentes Todos los grados</b>	<b>Poco frecuentes Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</b>	<b>Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección por el virus herpes, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias bajas	Sepsis, infección de las vías urinarias, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, absceso dental	
<i>Neoplasia benigna, maligna e inespecífica</i>	-	-	Lipoma	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutrocitopenia, anemia	Neutrocitopenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucocitopenia, anemia hemolítica, aumento del	

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes Todos los grados</b>	<b>Frecuentes Todos los grados</b>	<b>Poco frecuentes Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</b>	<b>Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)</b>
			índice internacional normalizado (IIN) o prolongación del tiempo de protrombina	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, apetito disminuido, adelgazamiento	Diabetes, hipopotasemia, trastornos del apetito, desnutrición, hipertrigliceridemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, depresión	Estado confusional, crisis de angustia, estado de ánimo deprimido, reducción de la libido	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, letargo, mareo, parestesia, disgeusia	Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, alteración del equilibrio, trastorno sensitivo, neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Reducción de la agudeza visual, diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara).
<i>Trastornos del laberinto y del oído</i>	-	-	Vértigo, dolor de oídos	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, angina de pecho, isquemia/infarto de miocardio, fibrilación auricular, arritmia,	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara),

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes Todos los grados</b>	<b>Frecuentes Todos los grados</b>	<b>Poco frecuentes Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</b>	<b>Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)</b>
			taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones	bradicardia (rara), vasoespasma (rara).
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequias, hipotensión, acaloramiento, frialdad periférica	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea, epistaxis, tos, rinorrea	Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal alto, dispepsia, flatulencia, boca seca	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal bajo, esofagitis, molestia abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia, anomalías en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar **	Erupción, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación de la piel, erupción macular, descamación de la piel, dermatitis, trastorno de la pigmentación, trastorno de las uñas	Úlcera de la piel, erupción, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón de la cara, púrpura	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección 4.4)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia	Inflamación de las articulaciones, dolor óseo, dolor facial, rigidez	

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes Todos los grados</b>	<b>Frecuentes Todos los grados</b>	<b>Poco frecuentes Graves o potencialmente mortales (de grados 3 o 4) o consideradas de importancia médica</b>	<b>Raras/Muy raras (Experiencia post comercialización)</b>
			musculoesquelética, debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga, astenia	Pirexia, letargo, edema periférico, malestar general, dolor torácico	Edema, escalofrío, síntomas pseudogripales, escalofríos intensos, aumento de la temperatura corporal	

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

#### *Capecitabina como tratamiento en combinación*

En la tabla 5 se indican las reacciones adversas asociadas al uso capecitabina en combinación con diversas pautas quimioterápicas en varias indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se incluyen en el grupo de frecuencia pertinente (muy frecuentes o frecuentes) en función de la mayor incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y solo se incluyen cuando se detectaron **además de las que ya se observaron** con capecitabina en monoterapia o **en un grupo de mayor frecuencia** en comparación con la monoterapia con capecitabina (ver tabla 4). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con capecitabina en combinación concuerdan con las reacciones adversas notificadas con capecitabina en monoterapia o referidas con la monoterapia con el fármaco en combinación (en la bibliografía o en el resumen de las características del producto pertinente).

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento en combinación (p. ej. neuropatía periférica con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión notificada con el bevacizumab); no obstante, no puede descartarse una exacerbación con la administración del tratamiento con Capecitabina.

Tabla 5: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina como tratamiento en combinación **además de las que ya se observaron** con capecitabina en monoterapia o **en un grupo mayor de frecuencia** en comparación con la monoterapia con Capecitabina.

Aparato	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zóster, infección de las vías urinarias, candidiasis oral, infección de las vías respiratorias altas, rinitis, gripe, +infección, herpes oral	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	+Neutrocitopenia, +leucocitopenia, +anemia, +fiebre neutrocitopénica, trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, +Neutrocitopenia febril	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Apetito disminuido	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Trastornos del sueño, ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Alteración del gusto, parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, disgeusia, cefalea	Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia	
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa	
<i>Trastornos del laberinto y del oído</i>	-	Acúfenos, hipoacusia	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación auricular, isquemia cardíaca o infarto de miocardio	
<i>Trastornos</i>	Edema en las extremidades	Rubefacción, hipotensión,	

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)</b>
<i>vasculares</i>	inferiores, hipertensión, +embolia y trombosis	crisis hipertensiva, acaloramiento, flebitis	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Garganta dolorosa, disestesia faríngea	Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal alta, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en la zona inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Función hepática anormal	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, trastorno de las uñas	Hiperhidrosis, erupción eritematosa, urticaria, sudores nocturnos	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, artralgia, dolor en una extremidad	Dolor en mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, proteinuria, reducción del aclaramiento renal de creatinina, disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Pirexia, debilidad, +letargia, intolerancia a la temperatura	Inflamación de mucosa, dolor en extremidad, dolor, escalofrío, dolor torácico, síntomas pseudogripales, +fiebre, reacción asociada a la infusión, reacción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de infusión, dolor en el lugar de inyección	
<i>Lesiones traumáticas,</i>	-	Contusión	

<b>Aparato</b>	<b>Muy frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Raras/Muy raras (Esperiencia post-comercialización)</b>
<i>intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			

+ El recuento de la frecuencia de cada término se basó en las reacciones adversas de todos los grados. La computación de la frecuencia de los términos marcados con un + se basó en las reacciones adversas de grados 3 y 4. Las reacciones adversas se indican en función de la mayor incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos en combinación.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Eritrodisestesia palmoplantar (ver sección 4.4):*

Con la dosis de capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día los días 1 al 14 cada tres semanas, se observó una frecuencia del 53% al 60% de aparición de eritrodisestesia palmoplantar de todos los grados en los ensayos con capecitabina en monoterapia (que abarcan estudios en que se utilizó como tratamiento complementario posquirúrgico para el cáncer de colon, el tratamiento del cáncer colorrectal metastatizante y como tratamiento para el cáncer de mama), y se observó una frecuencia del 63% en el grupo de la capecitabina y el docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastatizante. Con la dosis de capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día los días 1 al 14 cada tres semanas, se observó una frecuencia del 22% al 30% de aparición de eritrodisestesia palmoplantar con la capecitabina como tratamiento en combinación.

En un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para varias indicaciones (cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y cáncer de mama) se demostró que la eritrodisestesia palmoplantar (de todos los grados) se manifestó en 2066 pacientes (el 43%) tras una mediana de tiempo de 239 días (IC del 95%: 201, 288) después de comenzar el tratamiento con capecitabina. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables fueron estadísticamente significativas y se asociaron a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), reducción de la dosis acumulada de capecitabina (0,1 × kg), aumento de la intensidad de la dosis relativa durante las primeras seis semanas, aumento de la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (en incrementos de 10 años), sexo femenino y buen estado funcional EPOC en la situación basal (0 en comparación con ≥1).

##### Diarrea (ver sección 4.4)

Capecitabina puede provocar diarrea, que se ha observado hasta en el 50% de los pacientes.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, las siguientes covariables se mostraron estadísticamente significativas y se asociaron a un aumento del riesgo de sufrir diarrea: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramo), aumento de la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (en incrementos de 10 años) y sexo femenino. Las siguientes covariables fueron estadísticamente significativas y se asociaron a una reducción del riesgo de manifestar diarrea: aumento de la dosis

acumulada de capecitabina ( $0,1 \times \text{kg}$ ) y aumento de la intensidad de la dosis relativa durante las primeras seis semanas.

#### Cardiotoxicidad (ver sección 4.4):

Además de las reacciones adversas descritas en las tablas 4 y 5, las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor del 0,1% se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia según un análisis agrupado de los datos clínicos de seguridad obtenidos en siete ensayos clínicos en los que se incluyó a 949 pacientes (dos ensayos clínicos de fase III y cinco de fase II del cáncer colorrectal metastatizante y del cáncer de mama metastatizante): miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y extrasístoles ventriculares.

#### Encefalopatía

Además de las reacciones adversas descritas en las tablas 4 y 5 y basándose en el análisis agrupado anterior de los datos clínicos de seguridad obtenidos en siete ensayos clínicos, la encefalopatía también se asoció al uso de capecitabina en monoterapia con una incidencia menor del 0,1%.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Ancianos (ver sección 4.2)*

En un análisis de los datos de seguridad de pacientes de 60 años o más tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con capecitabina más docetaxel en combinación se detectó un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 y 4 y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad. Los pacientes de 60 años en adelante tratados con capecitabina más docetaxel también presentaban retiradas más tempranas del tratamiento por causa de reacciones adversas en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos obtenidos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, el aumento de la edad (en incrementos de 10 años) fue estadísticamente significativo y se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar y diarrea y a una reducción del riesgo de manifestar neutrocitopenia.

##### *Sexo*

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos obtenidos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, el sexo femenino fue estadísticamente significativo y se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eritrodisestesia palmoplantar y diarrea y con una reducción del riesgo de manifestar neutrocitopenia.

##### *Alteración renal (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2):*

Un análisis de los datos de seguridad en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) con alteración renal basal puso de manifiesto un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 y 4 en comparación con los pacientes con una función renal normal (del 36% en pacientes sin alteración renal [ $n = 268$ ] en comparación con el 41% en pacientes con alteración renal leve [ $n = 257$ ] y con el 54% en pacientes con alteración renal moderada [ $n = 59$ ], respectivamente; ver sección 5.2). Los pacientes con una alteración moderada de la función renal manifiestan un aumento de la tasa de reducción de la dosis (del 44%) en comparación con el 33% y el 32%

en pacientes con alteración renal leve o nula y un aumento de las retiradas precoces del tratamiento (el 21% de las retiradas durante los primeros dos ciclos) en comparación con el 5% y el 8% en pacientes con alteración renal leve o nula.

#### Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos:

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

Las manifestaciones de la sobredosis aguda abarcan náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y hemorragia y depresión de la médula ósea. El tratamiento médico de la sobredosis comprende intervenciones médicas terapéuticas y complementarias cuyo objetivo consiste en corregir las manifestaciones clínicas emergentes y en prevenir sus posibles complicaciones.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina acitotóxico que funciona como precursor de administración oral de la porción citotóxica del 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver sección 5.2). La enzima implicada en la conversión final a 5-FU, la timidina-fosforilasa (ThyPase), se encuentra en los tejidos tumorales, pero también en tejidos sanos, aunque normalmente en concentraciones menores. En modelos de xenoinjertos de cáncer humano, la capecitabina demostró un efecto sinérgico en combinación con el docetaxel que puede estar relacionado con el aumento de la timidina-fosforilasa por parte del docetaxel.

Existen datos que indican que el metabolismo del 5-FU en la vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, interfiriendo así con la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación de 5-FU también conlleva la inhibición del ARN y la síntesis de proteínas. Dado que el ADN y el ARN son básicos para la división y crecimiento celulares, el efecto del 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un desequilibrio en el crecimiento y la muerte de una célula. Los efectos de la carencia de ADN y ARN son más notables en las células que proliferan con más rapidez y que metabolizan el 5-FU a una velocidad superior.

#### Cáncer de colon y cáncer colorrectal

#### Monoterapia con capecitabina para el tratamiento complementario posquirúrgico del cáncer de colon

Los datos de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Duke) respaldan el uso de capecitabina para el tratamiento complementario posquirúrgico de los pacientes con cáncer de colon (Estudio XACT; M66001). En este ensayo, 1987 pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de una semana y administrados en ciclos de tres semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (pauta de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina i.v. seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU mediante inyección i.v. en embolada los días 1 al 5 cada 28 días durante 24 semanas). capecitabina se mostró como mínimo equivalente al tratamiento combinado con 5-FU i.v. y leucovorina en cuanto a la supervivencia sin enfermedad en la población por protocolo (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,92, IC del 95% entre 0,80 y 1,06). En la población de todos los pacientes aleatorizados, las pruebas para comprobar la diferencia de capecitabina frente al tratamiento con 5-FU y leucovorina en la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global arrojó cocientes de riesgos instantáneos [HR] de 0,88 (IC del 95% entre 0,77 y 1,01,  $p = 0,068$ ) y de 0,86 (IC del 95% entre 0,74 y 1,01,  $p = 0,060$ ), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis de Cox multivariado preplanificado, se demostró la superioridad de capecitabina en comparación con la inyección en embolada de 5-FU y leucovorina. Se preespecificaron los siguientes factores en el plan del análisis estadístico para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, concentraciones basales de antígeno carcinoembrionario (CAE), ganglios linfáticos en la situación basal y país. En la población de todos los aleatorizados, se comprobó que capecitabina fue superior al tratamiento combinado con 5-FU y leucovorina en cuanto a la supervivencia sin enfermedad (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,849, IC del 95% entre 0,739 y 0,976;  $p = 0,0212$ ), así como en cuanto a la supervivencia global (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,828, IC del 95% entre 0,705 y 0,971,  $p = 0,0203$ ).

#### Tratamiento en combinación como tratamiento complementario posquirúrgico del cáncer colorrectal

Los datos de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Duke) respaldan el uso de capecitabina con el oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento complementario posquirúrgico de los pacientes con cáncer de colon (Estudio NO16968). En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de tres semanas durante 24 semanas con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de reposo de una semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 2 horas el día 1 cada tres semanas), y 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir inyecciones en embolada de 5-FU y leucovorina. En el análisis primario de la supervivencia sin enfermedad (SSE) en la población por intención de tratar, se demostró que el tratamiento con XELOX fue significativamente superior al tratamiento con 5-FU y leucovorina (HR = 0,80, IC del 95% = 0,69, 0,93,  $p = 0,0045$ ). La tasa de SSE a los tres años fue del 71% con XELOX en comparación con el 67% con 5-FU y leucovorina. El análisis del criterio secundario de valoración de la supervivencia sin recaídas (SSR) respalda estos resultados con un HR de 0,78 (IC del 95% = 0,67, 0,92,  $p = 0,0024$ ) con XELOX en comparación con 5-FU y leucovorina. El tratamiento con XELOX manifestó una tendencia a presentar una SG superior con un HR de 0,87 (IC del 95% = 0,72, 1,05,  $p = 0,1486$ ), lo que se tradujo en una reducción del riesgo de muerte del 13%. La tasa de SG a los cinco años fue del 78% con XELOX en comparación con el 74% con 5-FU y leucovorina. Los datos de eficacia se basan en una mediana de tiempo de observación de 59 meses en cuanto a la SG y de 57 meses en cuanto a la SSE. La tasa de retiradas debidas a las reacciones adversas fue superior en el grupo de tratamiento en combinación con XELOX (del 21%) en comparación con la del grupo de 5-FU y leucovorina en monoterapia (del 9%) en la población por intención de tratar.

#### Monoterapia con capecitabina para el cáncer colorrectal metastatizante

Los datos obtenidos en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados de fase III de idéntico diseño (SO14695, SO14796) respaldan el uso de capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastatizante. En estos ensayos, se aleatorizó a 603 pacientes para que recibiesen un tratamiento con capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de una semana y administrados en ciclos de tres semanas). Un total de 604 pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con 5-FU y leucovorina (pauta de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina intravenosa seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> mediante inyección intravenosa en embolada los días 1 al 5 cada 28 días). Las tasas de respuesta objetiva global en la población de todos los pacientes aleatorizados (según la valoración del investigador) fueron del 25,7% (con capecitabina) en comparación con el 16,7% (con la pauta de la Clínica Mayo),  $p < 0,0002$ . La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 140 días (con capecitabina) en comparación con 144 días (con la pauta de la Clínica Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (con capecitabina) en comparación con 391 días (con la pauta de la Clínica Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos sobre la monoterapia con capecitabina para el cáncer colorrectal en comparación con las pautas de tratamiento en combinación de primera línea.

*Tratamiento en combinación para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastatizante*

Los datos obtenidos de un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III (NO16966) respaldan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastatizante. El estudio constaba de dos partes: una parte inicial con dos grupos en la que 634 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento diferentes, entre ellos XELOX o FOLFOX-4, y una parte factorial posterior de 2 x 2 grupos en la que 1401 pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos de tratamiento diferentes que comprendían el uso de XELOX y un placebo, FOLFOX-4 y un placebo, XELOX junto con bevacizumab y FOLFOX-4 más bevacizumab. Ver la tabla 6 para consultar las pautas de tratamiento.

Tabla 6: Pautas de tratamiento del estudio NO16966 (CCRM)

	<b>Tratamiento</b>	<b>Dosis inicial</b>	<b>Programa de administración</b>
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatino-{ }-	85 mg/m <sup>2</sup> intravenosa durante 2 h	Oxaliplatino el día 1 cada dos semanas Leucovorina los días 1 y 2 cada dos semanas Infusión o inyección intravenosa en embolada de 5-fluorouracilo, cada una los días 1 y 2 cada dos semanas
	Leucovorina	200 mg/m <sup>2</sup> intravenosa durante 2 h	
	5-fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup> en inyección i.v. en embolada seguida de 600 mg/m <sup>2</sup> intravenosa durante 22 h	
	Placebo o bevacizumab	5 mg/kg por vía intravenosa durante 30 a 90 minutos	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada dos semanas
XELOX o XELOX + bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup> intravenosa durante 2 h	Oxaliplatino el día 1 cada tres semanas Capecitabina por vía oral dos veces al día durante dos semanas (seguida de 1 semana de reposo del tratamiento)
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> por vía oral dos veces al día	

	Placebo o bevacizumab	7,5 mg/kg por vía intravenosa durante 30 a 90 minutos	Día 1, antes de XELOX, cada tres semanas
5-fluorouracilo: inyección intravenosa en embolada inmediatamente después de la leucovorina			

Se demostró la no inferioridad de los grupos que abarcaban un tratamiento con XELOX en comparación con los grupos que abarcaban un tratamiento con FOLFOX-4 en la comparación global en términos de supervivencia sin progresión en la población de pacientes aptos para el estudio y la población por intención de tratar (ver tabla 7). Los resultados indican que XELOX es equivalente al FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 7). En un análisis exploratorio preespecificado se efectuó una comparación del tratamiento con XELOX y bevacizumab en comparación con FOLFOX-4 más bevacizumab. En esta comparación de subgrupos de tratamiento, el tratamiento con XELOX más bevacizumab se mostró similar en comparación con FOLFOX-4 más bevacizumab en términos de progresión sin supervivencia (cociente de riesgos instantáneos de 1,01, IC del 95% entre 0,84 y 1,22). La mediana de seguimiento en el momento de los análisis primarios en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos de los análisis tras otro año de seguimiento también se indican en la tabla 7. Sin embargo, en el análisis de la SSP durante el tratamiento no se confirmaron los resultados de la SSP general y el análisis de la SG: el cociente de riesgos instantáneos de XELOX en comparación con FOLFOX-4 fue de 1,24 con un IC del 95% entre 1,07 y 1,44. Aunque los análisis de sensibilidad arrojaron que las diferencias en las pautas de administración y el momento de realización de las valoraciones tumorales afectan al análisis de la SSP durante el tratamiento, no se ha podido hallar una explicación completa para este resultado.

Tabla 7: Principales resultados de eficacia del análisis de no inferioridad del estudio NO16966

<b>ANÁLISIS PRIMARIO</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (PPAT*: N = 967, PIT***: N = 1017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (PPAT*: N = 937, PIT***: N = 1017)</b>	
Población	<b>Mediana de tiempo hasta el acontecimiento (días)</b>		<b>HR (IC del 97,5%)</b>
<b>Parámetro: supervivencia sin progresión</b>			
PPAT	241	259	1,05 (0,94;
PIT	244	259	1,18) 1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parámetro: supervivencia global</b>			
PPAT	577	549	0,97 (0,84;
PIT	581	553	1,14) 0,96 (0,83; 1,12)
<b>AÑO DE SEGUIMIENTO ADICIONAL</b>			
Población	<b>Mediana de tiempo hasta el acontecimiento (días)</b>		<b>HR (IC del 97,5%)</b>
<b>Parámetro: supervivencia sin progresión</b>			

PPAT	242	259	1,02 (0,92;
PIT	244	259	1,14) 1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parámetro: supervivencia global</b>			
PPAT	600	594	1,00 (0,88;
PIT	602	596	1,13) 0,99 (0,88; 1,12)

\*PPAT: población de pacientes aptos para el tratamiento, \*\*PIT: población por intención de tratar.

En un estudio controlado aleatorizado, fase III (El Cairo), se estudió el efecto del uso de capecitabina en dosis inicial de 1000 mg / m<sup>2</sup> durante 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Participaron 820 pacientes que fueron aleatorizados para recibir bien un tratamiento secuencial ( $n = 410$ ) o un tratamiento en combinación ( $n = 410$ ). El tratamiento secuencial consistió en primera línea capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), irinotecán como tratamiento de segunda línea (350 mg/m<sup>2</sup> el día 1) y un tratamiento con capecitabina de tercera línea (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1). El tratamiento en combinación consistió en primera línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) en combinación con irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> el día 1) (XELIRI) y un tratamiento de segunda línea con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> el día 1). Todos los ciclos de tratamiento se administraron en intervalos de tres semanas. Como tratamiento de primera línea, la supervivencia sin progresión mediana en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95% entre 5,1 y 6,2 meses) con la monoterapia con capecitabina y de 7,8 meses (IC del 95% entre 7,0 y 8,3 meses,  $p = 0,0002$ ) con XELIRI. Sin embargo esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de capecitabina, respectivamente).

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

En el estudio EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI ( $n=41$ ) o XELIRI ( $n=44$ ) con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14.8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

En el estudio publicado por Skof et al., los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el brazo de XELIRI y del 48%

en el brazo de FOLFIRI ( $p = 0,76$ ). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del brazo de XELIRI y el 26% de los pacientes del brazo de FOLFIRI no tenían la enfermedad ( $p = 0,56$ ). La toxicidad entre los tratamientos fue similar a excepción de la neutropenia que se notificaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI.

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

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

Los datos obtenidos un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase II (AIO KRK 0604) respaldan el uso de capecitabina con una dosis inicial de 800 mg/m<sup>2</sup> durante dos semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal metastatizante. Se aleatorizó a un total de 120 pacientes para recibir el regimen de XELIRI modificado con capecitabina 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de siete días, irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión de 30 minutos el día 1 cada tres semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos el día 1 cada tres semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de siete días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de dos horas el día 1 cada tres semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como infusión intravenosa de 30 a 90 minutos el día 1 cada tres semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 8 Resultados principales de eficacia del estudio AIO KRK

-	<i><b>XELOX + bevacizumab</b></i> <i><b>(ITT: N=127)</b></i>	<i><b>XELIRI modificado +</b></i> <i><b>bevacizumab</b></i> <i><b>(ITT: N= 120)</b></i>	<i><b>Hazard ratio</b></i> <i><b>95% IC</b></i> <i><b>valor P</b></i>
<i><b>Supervivencia libre de progresión a los 6 meses</b></i>			
<i><b>ITT</b></i>	<b>76%</b>	<b>84%</b>	-
<i><b>95% IC</b></i>	<b>69 - 84%</b>	<b>77 - 90% -</b>	
<i><b>La mediana de supervivencia libre de progresión</b></i>			
<i><b>ITT</b></i>	<b>10.4 meses</b>	<b>12.1 meses</b>	<b>0.93</b>

<b>95% IC</b>	<b>9.0 - 12.0</b>	<b>10.8 - 13.2</b>	<b>0.82 - 1.07</b>
			<b>P=0.30</b>
<b>La mediana de supervivencia global</b>			
<b>ITT</b>	<b>24.4 meses</b>	<b>25.5 meses</b>	<b>0.90</b>
<b>95% IC</b>	<b>19.3 - 30.7</b>	<b>21.0 - 31.0</b>	<b>0.68 - 1.19</b> <b>P=0.45</b>

*Tratamiento en combinación para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastático*

Los datos obtenidos de un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III (NO16967) respaldan el uso de Capecitabina en combinación con el oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastatizante. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastatizante que recibieron un tratamiento previo con irinotecán en combinación con una pauta con fluoropirimidina como tratamiento de primera línea fueron aleatorizados para recibir un tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para consultar la pauta de administración de XELOX y FOLFOX-4 (sin adición del placebo o bevacizumab), consulte la tabla 6. Se demostró que XELOX fue no inferior al FOLFOX-4 en términos de supervivencia sin progresión en la población por protocolo y la población por intención de tratar (ver tabla 9). Los resultados indican que XELOX es equivalente al FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 9). La mediana de seguimiento en el momento de los análisis primarios en la población por intención de tratar fue de 2,1 años, los datos de los análisis tras otros seis meses de seguimiento también se indican en la tabla 9.

Tabla 9: Principales resultados de eficacia del análisis de no inferioridad del estudio NO16967

<b>ANÁLISIS PRIMARIO</b>			
	<b>XELOX</b> (PPP*: N = 251, PIT***: N = 313)	<b>FOLFOX-4</b> (PPP*: N = 252, PIT***: N = 314)	
<b>Población</b>	<b>Mediana de tiempo hasta el acontecimiento (días)</b>		<b>HR</b> <b>(IC del 95%)</b>
<b>Parámetro: supervivencia sin progresión</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
PIT	144	146	
<b>Parámetro: supervivencia global</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
PIT	363	382	
<b>SEIS MESES DE SEGUIMIENTO ADICIONALES</b>			
<b>Población</b>	<b>Mediana de tiempo hasta el acontecimiento (días)</b>		<b>HR</b> <b>(IC del 95%)</b>

<b>Parámetro: supervivencia sin progresión</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87;
PIT	143	146	1,24)
			0,97 (0,83;
			1,14)
<b>Parámetro: supervivencia global</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
PIT	363	382	1,27)
			1,02 (0,86;
			1,21)

\*PPP: población por protocolo, \*\*PIT: población por intención de tratar.

### Cáncer gástrico avanzado:

Los datos obtenidos en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan el uso de capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizó a 160 pacientes para que recibiesen un tratamiento con Capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de siete días) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> en una infusión de 2 h cada tres semanas). Se aleatorizó a un total de 156 pacientes para recibir el tratamiento con 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> al día, infusión continua los días 1 al 5 cada tres semanas) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión intravenosa de 2 h el día 1 cada tres semanas). Capecitabina en combinación con el cisplatino fue no inferior al 5-FU en combinación con cisplatino en cuanto a la supervivencia sin progresión en el análisis por protocolo (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,81, IC del 95% entre 0,63 y 1,04). La mediana de supervivencia sin progresión fue de 5,6 meses (capecitabina más cisplatino) en comparación con 5,0 meses (5-FU más cisplatino). El cociente de riesgos instantáneos [HR] de la duración de la supervivencia (supervivencia global) fue similar al cociente de riesgos instantáneos [HR] de la supervivencia sin progresión (cociente de riesgos instantáneos de 0,85, IC del 95% entre 0,64 y 1,13). La mediana de duración de la supervivencia fue de 10,5 meses (capecitabina más cisplatino) en comparación con 9,3 meses (5-FU más cisplatino).

Los datos de un estudio aleatorizado, multicéntrico y de fase III en el que se comparó la capecitabina con el 5-FU y el oxaliplatino con el cisplatino administrados a pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan el uso de capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, 1002 pacientes fueron aleatorizados en un ensayo con diseño factorial de 2 × 2 grupos a uno de los siguientes cuatro grupos de tratamiento:

- ECF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> en inyección en embolada el día 1 cada tres semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión de dos horas el día 1 cada tres semanas) y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> al día administrados en infusión continua a través de un catéter central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> en inyección en embolada el día 1 cada tres semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión de dos horas el día 1 cada tres semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en infusión continua).
- EOF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> en inyección en embolada el día 1 cada tres semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> administrados en forma de infusión de dos horas el día 1 cada tres semanas) y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> al día administrados en infusión continua a través de un catéter central).
- EOX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> en inyección en embolada el día 1 cada tres semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en infusión de dos horas el día 1 cada tres semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en infusión continua).

Los análisis primarios de eficacia de la población por protocolo demostraron la no inferioridad en la supervivencia global de las pautas con capecitabina en comparación con las de 5-FU (cociente de riesgos instantáneos de 0,86, IC del 95% entre 0,8 y 0,99) y de las pautas con oxaliplatino y cisplatino (cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,92; IC del 95% entre 0,80 y 1,1). La mediana de supervivencia global fue de 10,9 meses en las pautas con capecitabina y de 9,6 meses en las pautas con 5-FU. La mediana de supervivencia global fue de 10,0 meses en las pautas con cisplatino y de 10,4 meses en las pautas con oxaliplatino.

Capecitabina también se administró en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios con Capecitabina en monoterapia indican que Capecitabina presenta actividad en el cáncer gástrico avanzado.

#### Cáncer de colon, colorrectal y cáncer gástrico avanzado: metanálisis

Un metanálisis de seis ensayos clínicos (estudios SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) respalda la sustitución del 5-FU por Capecitabina en el tratamiento del cáncer gastrointestinal en monoterapia y en combinación. El análisis agrupado abarca 3097 pacientes tratados con pautas con Capecitabina y 3074 pacientes tratados con pautas con 5-FU. La mediana de supervivencia global fue de 703 días (IC del 95%: 671, 745) en los pacientes tratados con pautas que contenían Capecitabina y de 683 días (IC del 95%: 646, 715) en pacientes tratados con pautas que contenían 5-FU. El cociente de riesgos instantáneos [HR] de la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89, 1,00,  $p = 0,0489$ ), lo que indica que las pautas que contienen Capecitabina son superiores a las pautas que contienen 5-FU.

Cáncer de mama:

#### Tratamiento en combinación con Capecitabina y docetaxel para el cáncer de mama localmente avanzado o metastatizante

Los datos de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III respaldan la administración de Capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastatizante tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica, incluida una antraciclina. En este ensayo, se aleatorizó a 255 pacientes para que recibiesen un tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de una semana) y docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en una infusión intravenosa de 1 h cada tres semanas). Se aleatorizó a 256 pacientes para recibir un tratamiento con docetaxel en monoterapia (100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de una hora cada tres semanas). La supervivencia fue superior en el grupo de Capecitabina más docetaxel en combinación ( $p = 0,0126$ ). La mediana de supervivencia fue de 442 días (con Capecitabina más docetaxel) en comparación con 352 días (con docetaxel en monoterapia). Las tasas de respuesta objetiva global en la población de todos los pacientes aleatorizados (según la valoración del investigador) fueron del 41,6% (con Capecitabina más docetaxel) en comparación con el 29,7% (con docetaxel),  $p = 0,0058$ . El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior en el grupo de Capecitabina más docetaxel en combinación ( $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (con Capecitabina más docetaxel) en comparación con 128 días (con el docetaxel en monoterapia).

#### Monoterapia con Capecitabina tras el fracaso del tratamiento con taxanos, una quimioterapia con antraciclina y para los pacientes para quienes no está indicado el tratamiento con antraciclina

Los datos de dos ensayos clínicos multicéntricos de fase II respaldan la administración de Capecitabina en monoterapia para el tratamiento de los pacientes tras el fracaso de los taxanos y una pauta quimioterápica con una antraciclina o para quienes no está indicado continuar el tratamiento con una antraciclina. En estos

ensayos, un total de 236 pacientes recibieron un tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguidos de un período de reposo de una semana). Las tasas de respuesta objetiva global (según la valoración del investigador) fueron del 20% (en el primer ensayo) y del 25% (en el segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

### Todas las indicaciones

Un metanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o Capecitabina en combinación con diferentes pautas quimioterápicas para varias indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama) arrojó que los pacientes en tratamiento con Capecitabina que manifestaron una eritrodisestesia palmoplantar (reacción cutánea en manos y pies) presentaban una supervivencia global más prolongada en comparación con los pacientes que no manifestaron eritrodisestesia palmoplantar: mediana de supervivencia global de 1100 días (IC del 95% entre 1007 y 1200) en comparación con 691 días (IC del 95% entre 638 y 754) con un cociente de riesgos instantáneos [HR] de 0,61 (IC del 95% entre 0,56 y 0,66).

### Población pediátrica

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

### Población pediátrica

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

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Se ha analizado la farmacocinética de la capecitabina con un intervalo de dosis de 502 a 3514 mg/m<sup>2</sup> al día. Los parámetros de la capecitabina, la 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y la 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos los días 1 y 14 fueron similares. El AUC del 5-FU fue entre un 30% y un 35% superior el día 14. La reducción de la dosis de capecitabina provoca un descenso de la exposición sistémica al 5-FU en un grado más que proporcional con respecto a la dosis debido a la farmacocinética no lineal del metabolito activo.

### Absorción

Tras su administración oral, la capecitabina se absorbe de forma rápida y extensa, tras lo cual se produce una conversión extensa en los metabolitos resultantes, 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero solo deriva en un efecto mínimo en el AUC de la 5'-DFUR y en el ABC del metabolito consiguiente, el 5-FU. En una dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> el día 14 administrada tras la ingestión de alimentos, la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub> en µg/ml) de la capecitabina fue de 4,67, la de la 5'-DFCR de 3,05, la de la 5'-DFUR de 12,1, la del 5-FU de 0,95 y la de la FBAL de 5,46. El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas (T<sub>máx</sub> en horas) fue de 1,50, de 2,00, de 2,00 y de 3,34. Los valores del AUC<sub>0-∞</sub> en mg·h/ml fueron de 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

### Distribución

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

### Biotransformación

La capecitabina se metaboliza primero mediante la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, que posteriormente se convierte en 5'-DFUR mediante la citidina-desaminasa, ubicada principalmente en el hígado y los tejidos tumorales. A continuación se produce una nueva activación catalítica de la 5'-DFUR causada por la timidina-fosforilasa (ThyPase). Las enzimas implicadas en la activación catalítica se hallan en los tejidos tumorales, pero también en tejidos sanos aunque, normalmente, en concentraciones menores. La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina en 5-FU deriva en concentraciones superiores en el interior de los tejidos tumorales. En el caso de las neoplasias colorrectales, la generación de 5-FU parece localizarse en gran parte en las células del estroma cancerosas. Tras la administración oral de la capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, el cociente de concentración del 5-FU en neoplasias colorrectales con respecto a los tejidos adyacentes fue de 3,2 (osciló entre 0,9 y 8,0). El cociente de la concentración de 5-FU en el tumor con respecto al plasma fue de 21,4 (osciló entre 3,9 y 59,9,  $n = 8$ ), mientras que el cociente en tejidos sanos con respecto al plasma fue de 8,9 (osciló entre 3,0 y 25,8,  $n = 8$ ). Se midió la actividad de la timidina-fosforilasa y se observó que era cuatro veces mayor en el tumor colorrectal primario que en el tejido sano adyacente. Según los estudios inmunohistoquímicos, la timidina-fosforilasa parece localizarse en gran parte en células del estroma cancerosas.

El 5-FU se cataboliza posteriormente mediante la enzima dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD) en dihidro-5-fluorouracilo (FUH2), mucho menos tóxico. La dihidropirimidina degrada el anillo de pirimidina y forma ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la  $\beta$ -ureido-propionasa degrada el FUPA en  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), que se elimina en la orina. La actividad de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD) es la reacción limitante. La deficiencia de DPD puede provocar un aumento de la toxicidad de la capecitabina (ver sección 4.3 y 4.4).

### Eliminación

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$  en horas) de la capecitabina fue de 0,85, la de la 5'-DFCR de 1,11, la de la 5'-DFUR de 0,66, la del 5-FU de 0,76 y la de la FBAL de 3,23. La capecitabina y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina; el 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (del 2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es el FBAL, que representa el 57% de la dosis administrada. Aproximadamente el 3% de la dosis administrada se excreta en la orina como inalterada.

### Tratamiento en combinación

Los estudios de fase I en los que se evaluó el efecto de capecitabina en la farmacocinética del docetaxel o del paclitaxel y viceversa no mostraron ningún efecto de capecitabina en la farmacocinética del docetaxel ni el paclitaxel ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) y ningún efecto del docetaxel o el paclitaxel en la farmacocinética de la 5'-DFUR.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Se efectuó un análisis farmacocinético poblacional tras el tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal administrada en una dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. El sexo, la presencia o

ausencia de metástasis hepáticas en la situación basal, el estado funcional de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, la ASAT y la ALAT no produjeron ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de la 5'-DFUR, el 5-FU y la FBAL.

#### Pacientes con deterioro hepático debido a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con alteración renal leve o moderada debida a metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de la capecitabina y la exposición al 5-FU puede aumentar en comparación con los pacientes sin deterioro hepático. No existen datos farmacocinéticos de pacientes con deterioro hepático grave.

#### Alteración renal

En función de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer y alteración renal de leve a grave, no existen datos de que exista un efecto del aclaramiento de creatinina en la farmacocinética del fármaco inalterado y del 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina influye en la exposición sistémica al 5'-DFUR (aumento del 35% en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina se reduce en un 50%) y al FBAL (aumento del 114% en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina se reduce en un 50%). El FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

#### Ancianos

En función del análisis farmacocinético poblacional, en el que se incluyó a los pacientes con una amplia gama de edades (de 27 a 86 años) y a 234 pacientes con una edad de 65 años en adelante (el 46%), la edad no ejerció ninguna influencia en la farmacocinética de la 5'-DFUR y el 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (un aumento del 20% en la edad derivó en un aumento del 15% en el AUC del FBAL). Este aumento se debe probablemente a una alteración en la función renal.

#### Factores étnicos

Tras la administración oral de 825 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses ( $n = 18$ ) presentaron una C<sub>máx</sub> un 36% inferior y un AUC un 24% inferior de la capecitabina con respecto a los pacientes asiáticos ( $n = 22$ ). Los pacientes japoneses también presentaron una C<sub>máx</sub> un 25% inferior y un AUC un 34% inferior del FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias. No se presentaron diferencias significativas en la exposición a los otros metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFUR y 5-FU).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la administración oral diaria de la capecitabina a macacos y ratones produjo efectos tóxicos en el aparato gastrointestinal, el sistema linfático y el sistema hematopoyético típicos de las fluoropirimidinas. Estas reacciones adversas fueron reversibles. Se observó toxicidad cutánea, caracterizada por alteraciones degenerativas o regresivas, con la administración de capecitabina. La capecitabina no provocó reacciones adversas hepáticas ni del SNC. La toxicidad cardiovascular (p. ej. la prolongación de los intervalos PR y QT) fue detectable en los macacos tras la administración intravenosa (de 100 mg/kg) pero no tras la administración oral repetida (1379 mg/m<sup>2</sup> al día).

En un estudio de carcinogénesis en ratones no se obtuvo ningún dato de carcinogénesis de la capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad habituales, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras que recibieron capecitabina; sin embargo, este efecto fue reversible tras un período sin administrar el fármaco. Además, durante un estudio de 13 semanas, se presentaron alteraciones atróficas y degenerativas en los órganos reproductivos de ratones machos; sin embargo, estos efectos fueron reversibles tras un período sin administrar el fármaco (ver sección 4.6).

En estudios de embriotoxicidad y teratogenia en ratones, se observaron aumentos relacionados con la dosis de reabsorciones del feto y de la teratogenia. En monos, se observaron abortos y embrioletalidad en dosis altas, pero ningún dato de teratogenia.

La capecitabina no se mostró mutágena *in vitro* para las bacterias (prueba de Ames) o para las células de mamíferos (prueba de mutación del gen HPRT en células de hámster chino V79). No obstante, de forma similar a otros análogos nucleósidos (es decir, 5-FU), la capecitabina se mostró clastógena en linfocitos humanos (*in vitro*) y produjo una tendencia positiva en las pruebas de micronúcleos en células de la médula ósea de ratones (*in vivo*).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Monohidrato de lactosa,  
Celulosa microcristalina,  
Hipromelosa 6 c.p.s.,  
Croscarmelosa de sodio,  
Estearato de magnesio .

#### Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa 15 c.p.s. (E464),  
Dióxido de titanio (E171),  
Macrogol,  
Óxido de hierro rojo (E172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No se mencionan recomendaciones de conservación específicas en el etiquetado.

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

Blísteres de PVC/PVDC y aluminio.

Xelcip 500 mg: 4 y 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

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

Se deben seguir procedimientos de manejo seguro de medicamentos citotóxicos.

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

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 60C, Bus-1301,  
2018 Amberes  
Bélgica

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

78583

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

28/06/2017

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

Mayo 2025