CAPECITABINA GP PHARM
Capecitabina 500 mg
Comprimidos recubiertos

GP Pharm

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
Industria Argentina
Industria Argentina Venta bajo receta archivada
Cada comprimido recubierto de **Capecitabina GP Pharm** contiene: capecitabina 500 mg, excipientes: almidón de maíz 12,40 mg, lactosa monohidrato 31,50 mg, povidona (PVP K 30) 18,50 mg, celulosa microcristalina pH 101 12,40 mg, croscarmelosa sódica 27,80 mg, estearato de magnesio 10,80 mg, dióxido de silicio 4,60 mg, rojo allura laca alumínica 0,20 mg* y LAY AQHL15457T (hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, triacetina y dióxido de titanio) 17,80 mg*.
*(*Excipientes que contiene la cubierta)*

Este medicamento contiene Lactosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Citostático-Antineoplásico- (antimetabolito)
Código ATC: L01 BC06
INDICACIONES
Cáncer colorectal:
Capecitabina GP Pharm está indicado en el tratamiento adyuvante durante **6 meses** después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadío C de Dukes) que presentan resección completa del tumor primario donde el tratamiento sólo con fluorpirimidina está indicado.
Aunque ni la Capecitabina GP Pharm ni la quimioterapia de combinación prolongan la sobrevida total, la combinación con quimioterapia ha demostrado que aumenta el tiempo de sobrevida del paciente sin presentar signos de la enfermedad comparada con el tratamiento 5-Fluorouracilo y Leucovorina (5-Flu/LV). Por lo tanto los médicos deben considerar estos resultados al prescribir Capecitalbina GP Pharm como agente único en el tratamiento ayudante del cáncer de colon estadío III.
Capecitalbina GP Pharm está indicado como monoterapia de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.
La quimioterapia de combinación ha demostrado una ventaja de la sobrevida comparada con el tratamiento de 5-FU/LV solamente.
Capecitabina GP Pharm está indicado también en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino
Cáncer de mama
Capecitabina GP Pharm en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina GP Pharm está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no está indicada una terapia posterior con antraciclinas.

DOSIFICACIÓN
Capecitabina GP Pharm solamente debe ser prescrito por un médico clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. El tratamiento deberá ser interrumpido si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable.
Los comprimidos de Capecitabina GP Pharm deben ser tragados dentro de la media hora después de haber ingerido alguna comida.
La dosis recomendada de Capecitabina GP Pharm es 1250 mg/m^2 administrados por vía oral dos veces al día (mañana y tarde; equivalente 2500mg/m^2 a la dosis diaria total de mg/m^2) por 2 semanas seguidas por un período de descanso de una semana dado como ciclo de tres semanas. Conjuntamente con docetaxel, la dosis recomendada de Capecitabina GP Pharm es de 1250 mg/ m^2 2 veces al día por dos semanas seguidas con un período de descanso de una semana, combinado con el docetaxel en 75 mg/m^2 como infusión intravenosa de una hora cada tres semanas. La premedicación se debe comenzar antes de la administración del docetaxel. La tabla 1 exhibe la dosis diaria del total del área superficial del cuerpo y el número de los comprimidos que se tomarán en cada dosis. El tratamiento adyudante recomendado para pacientes con el cáncer de colon estadío III (estadio C de Dukes) es de un total de 6 meses de 1250 mg/m^2 dos veces al día por 2 semanas seguidas con un período de descanso de una semana, dado como ciclos de tres semanas para un total de 8 ciclos (24 semanas).

Tabla 1: Cálculo de dosis de acuerdo a la superficie corporal

Nivel de dosis: 1250mg/m² dos veces al día		Número de comprimidos administrados (mañana y tarde)	
Superficie corporal (m²)	**Dosis total diaria**	**150 mg**	**500 mg**
</= 1.25	3000	0	3
1.26 - 1,37	3300	1	3
1.38 - 1.51	3600	2	3
1.52 - 1.65	4000	0	4
1.66 - 1.77	4300	1	4
1.78 - 1.91	4600	2	4
1.92 - 2.05	5000	0	5
2.06 - 2.17	5300	1	5
>/= 2.18	5600	2	5

Pautas para la dosificación:
Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente debido a la toxicidad del principio activo. La dosis de Capecitabina GP Pharm debe ser modificada como sea necesario para acomodar a la tolerancia individual del paciente durante el tratamiento. La toxicidad debida al tratamiento con Capecitabina GP Pharm debe ser manejada mediante el tratamiento sintomático y ajustando la dosis.
Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina GP Pharm en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina GP Pharm en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino.

Tabla 2: Pauta de reducción de dosis de Capecitabina GP Pharm en combinación con docetaxel

Grados de Toxicidad NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1° Aparición	Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina GP Pharm: interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con la misma dosis de Capecitabina GP Pharm. Las dosis que se hayan perdido durante un ciclo no se administrarán posteriormente. Se deberá implementar la profilaxis para las toxicidades que sea posible. Si el Grado 2 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento Capecitabina GP Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1 y después continuar con el 100% de la dosis original de Capecitabina GP Pharm y docetaxel. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	Aparición de Grado 3 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina GP Pharm: interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis de Capecitabina GP Pharm. Las dosis que no se hayan administrado durante un ciclo de tratamiento no se recuperarán. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 3 persiste en el momento del ciclo con el tratamiento de Capecitabina GP Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento que se disminuya a Grado 0-1. En pacientes que desarrollen toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamientos siguientes deben continuarse al 75% de la dosis original de Capecitabina GP Pharm y con 55 mg/m^2 de docetaxel. Se deberá implmentar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	Suspender el tratamiento a menos que el especialista responsable del tratamiento considere, teniendo en cuenta el mayor interés para el paciente, continuar el tratamiento con Capecitabina GP Pharm al 50% de su dosis original.
2° Aparición de la misma toxicidad	Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina GP Pharm: Interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis original de Capecitabina GP Pharm. Las dosis que se haya perdido durante un ciclo de tratamiento no se administrarán posteriormente. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 2 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento capecitabina/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1. Para pacientes que presenten una segunda aparición de toxicidad Grado 2 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 75% de la dosis original de Capecitabina GP Pharm y con 55 mg/m^2 de docetaxel. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	Aparición de Grado 3 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina GP Pharm: interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm hasta reducción a Grado 0-1.El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis de Capecitabina GP Pharm. Las dosis que se hayan perdido durante un ciclo de tratamiento no se administrarán posteriormente. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 3 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento Capecitabina GP Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1. Para pacientes que presenten una segunda aparición de toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 50% de la dosis original de Capecitabina GP Pharm y se suspenderá el docetaxel. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	Suprimir el tratamiento
3° Aparición de la toxicidad	Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina GP Pharm: interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis de Capecitabina GP Pharm. Las dosis que se hayan perdido durante un ciclo de tratamiento no se suministrarán posteriormente. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Momento de administrar el siguiente ciclo de tratamiento capecitabina G P Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1. Para pacientes que presentan una tercera aparición de toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 50% de la dosis original de capecitabina G P Pharm y se suspenderá el docetaxel. Se deberá implementar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	Suprimir el tratamiento.	

Tabla 3: Pautas para la reducción de dosis para una monoterapia con Capecitabina GP Pharm.

Grados de toxicidad NCIC*	Durante un curso de terapia	Ajuste de dosis para el próximo ciclo.
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	100%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	75%
3° aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	50%
4° aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	75%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	50%
3° aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 4		
1° aparición	Discontinuar indefinidamente o interrumpir hasta que remita a grado 0-1. Si el médico considera que es beneficioso para el paciente continuar.	50%
Se usaron los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC)		

Ajustes posológicos durante el tratamiento:
General: La toxicidad debida a la administración de Capecitabina GP Pharm se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Capecitabina GP Pharm sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina GP Pharm no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad
Pauta de Reducción de Dosis de Capecitabina GP Pharm (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)
Hematología: Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10^9/L y/o recuento de trombocitos < 100 x 10^9/L no deberán ser tratados con Capecitabina GP Pharm. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10^9/L o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10^9/L, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina. GP Pharm
Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes:
Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina GP Pharm en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 anterior para Capecitabina GP Pharm y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).
Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a Capecitabina GP Pharm o a otro(s) agente(s), entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.
Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con Capecitabina, GP Pharm se debe continuar el tratamiento con Capecitabina GP Pharm y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.
Si el tratamiento con el(los) otro(s) agente(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con Capecitabina GP Pharm cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con Capecitabina GP Pharm Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales. cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con Capecitabina GP Pharm
Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.
Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina GP Pharm de forma continua en combinación con otros agentes:
Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina GP Pharm de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo indicado en la Tabla 3 para Capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).
Ajustes posológicos en poblaciones especiales:
Insuficiencia hepática: No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.
Insuficiencia renal: Capecitabina GP Pharm está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/ m^2. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/ m^2. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina GP Pharm. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente "Pacientes de edad avanzada").
Pacientes de edad avanzada: Durante el tratamiento con Capecitabina GP Pharm en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Cuando Capecitabina GP Pharm se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años. En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Capecitabina GP Pharm al 75% (950 mg/ m^2 dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Capecitabina GP PHARM en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina GP Pharm podría aumentarse con precaución a 1250 mg/ m^2 dos veces al día. En combinación con irinotecan: para pacientes de 65 o más años se recomienda una reducción de la dosis inicial de Capecitabina GP Pharm a 800 mg/ m^2 dos veces al día.
Población pediátrica:
No hay un uso relevante de Capecitabina GP Pharm en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal.
FARMACOLOGIA
Capecitabina es un carbamato de fluoropirimida con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica de 5`-deoxi-5-fluoro-N-[5`-DFUR] administrada oralmente que se convierte en 5-fluorouracilo. El nombre químico de capecitabina es 5`-deoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil] citidina y su peso molecular es de 359.35. Capecitabina es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad en agua de 26 mg/ml a 20°C.
La capecitabina es un carbamato fluoropirimidínico, diseñado como agente citotóxico oral activado en los tumores y con selectividad para éstos. La capecitabina, sin embargo, no es una sustancia citotóxica, sino que se convierte de manera secuencial en el principio citotóxico fluoroauracilo (5-FU). La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la timidínfosforilasa (ThyPase), factor angiogénico asociado al tumor, de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistemática del 5-FU queda reducida a un mínimo. La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina en 5-FU tiene como consecuencia concentraciones más altas dentro de las células tumorales. Esta activación selectiva en los tumores da lugar a concentraciones intratumorales de 5-FU que resultan mayores que en los tejidos normales. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.
Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.
Cáncer de colon y colorrectal:
Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon
Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (ensayo XACT; M66001) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, se aleatorizaron 1987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5- FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m^2 de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m^2 de 5- 18 de 26 FU en bolus por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,88 (IC del 95%: 0,77 – 1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849; IC del 95%: 0,739 - 0,976, p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705 - 0,971, p = 0,0203).
Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon
Los datos de un ensayo clínico (NO16968) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadío III (Estadío C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1000 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolus y leucovorina. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0,80, IC del 95%= [0,69; 0,93]; p=0,0045). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/LU. El análisis del objetivo secundario de SLR avala estos resultados con un HR de 0,78 (IC del 95%=[0,67; 0,92]; p=0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior con un HR de 0,87 (IC del 95%=[0,72; 1,05]; p=0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de SG a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FLU/LV (9%) en monoterapia.
Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico
Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5- FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m2 de leucovorina IV seguido de un bolus IV de 5-FU 425 mg/m2 los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p<0,0002.La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.
Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2x2 en la cual 1401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la Tabla 4 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 4

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

Regímenes de tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRm)
En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos que contenían FOLFOX-4 (ver Tabla 5). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver Tabla 5). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC del 97,5% 0,84; 1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la Tabla 7. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: el índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5%: de 1,07 -1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 5: Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16966:

ANÁLISIS PRINCIPAL			
	XELOX/XELOX+P XELOX+BV (EPP*:N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P FOLFOX-4+BV (EPP*:N=937; ITT**: N=1017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 97,5 %)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP ITT	241 244	259 259	1,05 (0,94; 1,18) 1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP ITT	577 581	549 553	0,97 (0,84; 1,14) 0,96 (0,83; 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento		HR (IC del 97,5 %)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP ITT	242 244	259 259	1,02 (0,92; 1,14) 1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP ITT	600 602	594 596	1,00 (0,88; 1,13) 0,99 (0,88; 1,12)

Los datos de un ensayo fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m^{2}durante 2 semanas en combinación con irinotecan cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecan (350 mg/m^2 en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m^{2}en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1000 mg/m^{2}dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m^2 en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m^2 en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de supevivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95% 5,1 - 6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95% 7,0-8,3 meses; p=0,0002) con XELIRI.
Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m^2 durante 2 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m^2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m^2 en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: capecitabina (1000 mg/m^2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m^2 en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI + bevacizumab) frente a un 74% (XELOX + bevacizumab). El índice de respuesta global (respuesta total + respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX + bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI + bevacizumab).
Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico.
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecan en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la Tabla 6. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la noinferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión (ver Tabla 8). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global. La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años;
Cáncer gástrico avanzado:
Los resultados de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con capecitabina (1000 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m ^{2xx}durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m^2 por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m^2 durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino fue no inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC del 95%: 0,63 – 1,04). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de riesgo de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC del 95%: 0,64 – 1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino). Los resultados de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, que comparaba capecitabina con 5- FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1002 pacientes 2x2 a cada uno de los siguientes 4 brazos:
- ECF: epirubicina (50 mg/ m^2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m^2 como perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m^2 administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m^2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m^2 como perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y capecitabina (625 mg/m^2 dos veces al día de forma continuada).
- EOF: epirubicina (50 mg/m^2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m^2 administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg/m^2 administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m^2 como bolus en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m^2 administrado cono perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y capecitabina (625 mg/m^2 dos veces al día de forma continuada)
Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (índice de riesgo 0,86; IC del 95%:0,8– 0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80 – 1,1). La mediana de supervivencia global fue de 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU. La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los regímenes basados en oxaliplatino. Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los ensayos con capecitabina en monoterapia indican que capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.
Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: **metaanálisis**
Un metaanálisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) apoya la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC del 95%: 671; 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina y de 683 días (IC del 95%: 646; 715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89; 1,00; p=0,0489) indicando que los regímenes que contienen capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.
Cáncer de mama:
Terapia de combinación con capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico
Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (1250 mg/m^{2}dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con capecitabina + docetaxel (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (capecitabina + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel (p<0,0001) .La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel sólo). Monoterapia con capecitabina tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada. Los datos provenientes de 2 ensayos clínicos fase II multicéntricos apoyan el empleo de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.
Todas las indicaciones:
En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con capecitabina que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor supervivencia global comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie: supervivencia media global de 1100 días (IC del 95%:1007 - 1200) frente a 691 días (IC del 95%: 638 - 754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC del 95%: 0,56 - 0,66)
FARMACOCINÉCTICA
La farmacocinética de la capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m^2 /día. Los valores de la capecitabina, la 5`-desoxi-fluorouridina (5`-DFUR) eran similares después de 1 y 14 días. Las concentraciones de 5-FU habían aumentado en un 30% después de 14 días pero no lo hicieron posteriormente (22 días). En dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos era proporcional a la dosis, excepto para el 5-FU.
Absorción: administrada por vía oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal como molécula intacta, se absorbe rápida y extensamente y experimenta a continuación una amplia conversión a los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo influye mínimamente en el área bajo la curva (ABC) de la 5'-DFUR y del metabolito posterior 5-FU.
Distribución: los estudios in vitro con plasma humano han revelado que la capecitabina, la 5'-DFCR y la 5'-DFUR se unen en un 54%, un 10% y un 62% respectivamente, a las proteínas, sobre todo a la albúmina.
Metabolismo: en una primera etapa, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, la cual se

transforma después en 5`-DFUR por efecto de la citidindesaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. La formación del 5'-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la ThyPase, factor angiogénico asociado al tumor, de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5'-FU queda reducida a un mínimo. Con la dosis terapéutica recomendada, los valores plasmáticos medios de ABC han sido de 7,4 mg/h/ml, para la capecitabina, 5,21 mg/h/ml para la 5'-DFCR, 21,7 mg/h/ml para la 5`-DFUR y 1,63 mg/h por mí para el 5'-FU. El ABC del 5'-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección IV rápida de 5'-FU (dosis de 600 mg/m^2). Salvo el 5'-FU, los metabolitos de la capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR se alcanzan a las 2 horas (tmáx) de la administración. Después las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0,7-1,14 hora. La alfa-fluoro-betalanina (FBAL), un catabolito del 5'-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (tmáx) a las 3 Hs de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 Hs.

Eliminación:

La vida media de eliminación (t1/2 en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y 24 de 26 FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación:

Los ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (Cmax y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'- DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m^2 dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada:

En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos:

Tras la administración oral de 825 mg/m^2 de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una Cmax inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una Cmax un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU). 5

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1379 mg/m^2 /día). Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina. Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico. En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia. La capecitabina no fue mutagénica in vitro para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster Chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (ej: 5-FU), la capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (in vitro) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (in vivo).

CONTRAINDICACIONES

-Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
- Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y la lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
- En pacientes con insuficiencia hepática grave,
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver interacción medicamentosa),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, no se deberá utilizar ese agente.

Embarazo y lactancia: No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, pero cabe suponer que provocaría daño fetal si se administrara durante el embarazo. En los estudios de toxicidad en la reproducción animal, la capecitabina fue embrional y teratógena. Estos resultados constituyen efectos previsibles de los derivados de las fluoropirimidinas. Así, pues, la capecitabina debe considerarse como una sustancia potencialmente teratógena para el ser humano y, por consiguiente, capecitabina no debe administrarse durante el embarazo. Ello no obstante, si una paciente utilizara este medicamento durante el embarazo o si quedara embarazada mientras se halla en tratamiento, se le informará sobre el peligro para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras estén tomando capecitabina. Se ignora si capecitabina pasa a la leche materna, **aunque en ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche.** Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna, y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia mientras dure el tratamiento con capecitabina.

Efectos secundarios.

Las reacciones adversas, probablemente relacionadas con capecitabina han sido las siguientes: las reacciones adversas más frecuentes son de tipo gastrointestinal, y han sido reversibles y no acumulativas: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Las reacciones graves (grado 3-4) han resultado relativamente infrecuentes. En casi la mitad de los pacientes se han observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, caracterizado por disestesias o parestesias, hormigueo, tumefacción indolora o dolorosa o eritema, descamación, vesiculación o dolor intenso. Las reacciones graves han sido relativamente infrecuentes. La dermatitis es una reacción adversa habitual, pero rara vez grave. Alopecía se produce pocas veces, y nunca ha sido de gravedad.

Generales: se ha descripto con frecuencia la fatiga, pero rara vez ha sido grave. Otras reacciones adversas han consistido en mucositis, fiebre, astenia y letargia, pero rara vez han sido de gravedad.

Neurológicas: cefalea, parestesias, alteraciones del gusto, mareos e insomnio han sido efectos secundarios frecuentes, pero sólo en raras ocasiones de gravedad. Cardiovasculares: edema de las extremidades inferiores ha sido una reacción infrecuente y nunca grave. No se han observado otros efectos secundarios de tipo cardiovascular con una incidencia significativa.

Hematológicos: la neutrocitopenia ha sido una reacción infrecuente y en ningún caso grave. Anemia y leucocitopenia se han descripto sólo en raras ocasiones y nunca han sido graves.

Otros efectos secundarios: anorexia y deshidratación se han observado con frecuencia, pero sólo en raras ocasiones han sido graves.

PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Diarrea. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día ó deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario Deshidratación. La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina GP Pharm y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia). El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 7 de 26 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina GP Pharm hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina GP Pharm deben disminuirse. Cuando Capecitabina GP Pharm y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

Cardiotoxicidad. Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina GP Pharm se ha descrito arritmias cardiacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardiaco y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca importante, arritmias y angina de pecho

Hipo o hipercalcemia. Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina GP Pharm. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existente.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico.

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

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos. Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina GP Pharm.

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

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

Insuficiencia renal. La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal

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.

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Deficiencia completa de DPD

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

Deficiencia parcial de DPD

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

Pruebas para la deficiencia de DPD

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

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

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

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

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD. Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G. Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de

origen africano(-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

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

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 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 ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

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

INTERACCIONES con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

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

Radioterapia: la dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m^2 mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2000 mg/m^2 por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino: cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

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

Interacción con alimentos:

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante., se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos postcomercialización: - Muy raras: estenosis del conducto lagrimal. - Muy raras: durante los ensayos clínicos y los tratamientos post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Entre las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes tratados con Capecitabina como monoterapia: Trastorno del sistema inmune: Frecuencia mayor o igual 1/10.000 a menor 1/1000: Angioedema.

Síndrome mano-pie

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m^2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63% .Para la dosis de capecitabina de 1000mg/m^2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes. Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad

Además de las RAMs descritas, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAMs descritas, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de Capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥60 años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes < 60 años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de la reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema ANMAT de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: "http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIFICACIÓN

El tratamiento de la sobredosificación debe basarse en rehidratación y el uso de diuréticos o, en determinados casos, diálisis. En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescripta, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano. Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Optativamente otros centros de Intoxicaciones

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **CAPECITABINA GP PHARM** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **CAPECITABINA GP PHARM**.
3. Cómo tomar **CAPECITABINA GP PHARM**
4. Posibles efectos adversos de **CAPECITABINA GP PHARM**
5. Conservación de **CAPECITABINA GP PHARM**
6. Contenido del envase e información adicional de **CAPECITABINA GP PHARM**

1. Qué es **CAPECITABINA GP PHARM** y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es **CAPECITABINA GP PHARM** y para qué se utiliza. Capecitabina por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma (más en el tejido tumoral que en el tejido normal). Capecitabina se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, de estómago, o de mama. Además, capecitabina se usa para prevenir la aparición de nuevo del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante cirugía. Capecitabina se puede utilizar sola o en combinación con otros medicamentos Su denominación común es capecitabina, es un medicamento oral para el tratamiento de cáncer de mama avanzado resistente al tratamiento con Paclitaxel y a un régimen quimioterápico que contenga una antraciclina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **CAPECITABINA GP PHARM**

No tomar capecitabina si es un paciente alérgico a la capecitabina o a cualquiera de los excipientes de su composición.

Si es alérgico al 5-fluorouracilo o, si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo)

Si está embarazada.

Si está amamantando

Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).

Si usted está tomando la vitamina ácido fólico, por favor infórmelo a su médico.

Si tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón - si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

3. Cómo tomar **CAPECITABINA GP PHARM**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Capecitabina debe ser recetada solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de capecitabina depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis recomendada para adultos es de 1250 mg/m2 de superficie corporal dos veces al día (mañana y noche).

Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo, cómo debe tomarla y durante cuánto tiempo.

- Tome los comprimidos de capecitabina por la mañana y por la noche, según lo prescrito por su médico, antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar y tráguelos con agua. Es importante que tome su medicamento según se lo haya indicado su médico, generalmente se administra durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.

Cuando se combina capecitabina con otros medicamentos la dosis recomendada en adultos puede ser modificada, además puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si olvidó tomar una dosis de **Capecitabina GP PHARM,** no tome la dosis que olvidó, ni duplique la dosis siguiente, para compensar la dosis olvidada, continúe con su régimen normal y consulte a su médico tratante cualquier duda que tenga.

Si interrumpe el tratamiento con **Capecitabina GP PHARM,** finalizar el tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. acenocumarol), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Sobredosificación

Si toma más Capecitabina GP PHARM del que debe

Si toma más capecitabina de la que debe, contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente. Si tomase más capecitabina de la que debe podría padecer los siguientes efectos adversos: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en el intestino o en la boca, dolor y sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación consulte a su médico, o concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Optativamente otros centros de Intoxicación.

4. Posibles efectos adversos de **CAPECITABINA GP PHARM**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Importante

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para algunos los pacientes

Interrumpa la toma de capecitabina inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

- Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- Vómitos: si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menos de lo habitual.
- Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- Reacción cutánea en las manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
- Fiebre: si tiene una temperatura de 38ºC o superior.
- Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o de otros organismos.
- Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p.ej. bronquitis) y/o fiebre.
- Deficiencia de DPD: si tiene una deficiencia conocida de DPD, tiene un mayor riesgo de aparición temprana de toxicidad y de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por capecitabina (p.ej., estomatitis, inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad).

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el fármaco. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.

La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella dactilar, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.

Además de lo anterior, cuando capecitabina se usa sola, los efectos adversos más frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas son:

- dolor abdominal
- sarpullido, piel seca o con picor
- cansancio
- pérdida de apetito (anorexia) Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre a su médico inmediatamente cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o interrumpir temporalmente el tratamiento con capecitabina. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado en los análisis)
- deshidratación, pérdida de peso
- falta de sueño (insomnio), depresión
- dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto
- irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)
- inflamación de las venas (tromboflebitis)
- dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, moqueo nasal - herpes labial o infecciones por otros herpes
- infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo neumonía o bronquitis)
- hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca
- sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
- dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda
- fiebre, hinchazón de las piernas, sensación de malestar - problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado)

Efectos adversos menos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas) incluyen:

- infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales
- inflamación de la piel (lipomas) - disminución de las células sanguíneas incluido las plaquetas (observado en los análisis)
- alergias
- diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre
- estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido
- dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensación
- visión borrosa o doble - vértigos, dolor de oídos
- latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto)
- formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (piernas), manchas moradas en la piel
- formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo
- obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos) - úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular
- acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- sangrado inhabitual de la vagina - hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando capecitabina se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Otros efectos adversos observados son los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- dolor neuropático
- zumbido en los oídos (acúfenos), pérdida de audición
- inflamación de las venas
- hipo, cambio en la voz
- dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- sudoración, sudores nocturnos
- espasmos musculares
- dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas), son:

- estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal)
- fallo hepático
- inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción de bilis (hepatitis colestásica) - cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT) - ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia)
- inflamación de los ojos que causa dolor ocular y posibles problemas de visión
- inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas), son:

- reacciones graves en la piel tales como erupciones en la piel, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados)
- sistema inmune: Angioedema

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no se han descripto en este prospecto.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: "*http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp *o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

5. Conservación de CAPECITABINA GP PHARM

Conservar en su envase original a temperatura entre 15ºC y 30ºC, al abrigo de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben arrojar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional de CAPECITABINA GP PHARM

Se presenta en envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos que contienen Capecitabina como principio activo y excipientes: almidón de maíz, lactosa monohidrato, povidona (PVP K 30), celulosa microcristalina, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio, rojo allura laca alumínica y LAY AQHL15457T (hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, triacetina y dióxido de titanio).

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.938.

Elaborado en Virgilio 844/56 C.A.B.A. y/o Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Pcia. de Bs. As., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Bs. As. Acondicionado en: Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

GP PHARM S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 09/2021

GP Pharm

ACS20278AR - 02