REF: RF 611432/14 REGISTRO ISP N° F-21953/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Capecitabina 150 mg comprimidos recubiertos

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES
09 JUL. 2015
N° Ref.: RF 611432/14
N° Registro: F-21.953/15
Firma Profesional:

2. COMPOSICIÓN.

Cada tableta recubierta contiene:
-150 mg de capecitabina.
-Excipiente(s) con efectos conocidos.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Las comprimidos de Capecitabina 150 mg son comprimidos de color durazno claro, oblongas, biconvexas, recubiertos de 11,4 mm de largo y 5,3 mm de ancho grabado con "150" por un lado y liso por el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

~~**Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes luego de cirugía de cáncer de colon en etapa III (Etapa C de Duke) (ver sección 5.1)**~~

~~**Capecitabina está indicada para el tratamiento de cáncer colo-rectal metastásico (ver sección 5.1)**~~

~~**Capecitabina en combinación con docetaxel (ver sección 5.1) está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego de fallar la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. La capecitabina también está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mamas localmente avanzado o metastásico después de fallar los regímenes de quimioterapia con taxanos y una antraciclina o para quienes no está indicada una terapia con antraciclina adicional**~~.

Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes luego de cirugía de cáncer de colon en etapa III (Etapa C de Duke)
Capecitabina está indicada para el tratamiento de cáncer colo-rectal metastásico
Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

avanzado o metastásico luego de fallar la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. La capecitabina también está indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mamas localmente avanzado o metastásico después de fallar los regimenes de quimioterapia con taxanos y una antraciclina o para quienes no está indicada una terapia con antraciclina adicional.
Indicado como tratamiento de primera línea del cáncer esofagástrico avanzado o metastásico, en asociación con Epirubicina y Oxaliplatino o Cisplatino.

4.2 Posología y método de administración

La Capecitabina sólo debe ser prescrita por un médico calificado experimentado en el uso de productos medicinales antineoplásica. Se recomienda un monitoreo cuidadoso durante el primer ciclo de tratamiento para todos los pacientes.

Debe descontinuarse el tratamiento si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. Se entregan cálculos de dosis estándar y reducida de acuerdo a área de superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1250 mg / m^2 y 1000 mg / m^2 en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Posología recomendada (Ver sección 5.1)

Monoterapia
Cáncer de colon, colorectal y mamario
Dado como monoterapia, la dosis inicial recomendada de Capecitabina en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento de cáncer colorectal metastásico o de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg / m^2 administrado dos veces al día (mañana y tarde; equivalente a un total de 2500 mg / m^2 de dosis diaria) por 14 días seguido por un período de descanso de 7 días. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa III se recomienda por un total de 6 meses.

Terapia combinada
Cáncer de colon, colorectal y mamario
En tratamiento combinado, la dosis inicial de Capecitabina debe reducirse a 800 – 1000 mg / m^2 cuando es administrado dos veces al día por 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, o a 625 mg / m^2 dos veces al día cuando es administrado continuamente (ver sección 5.1). La inclusión de productos medicinales biológicos en un régimen de combinación no tiene ningún efecto en la dosis inicial de Capecitabina.

Se recomienda iniciar antes de la administración de cisplatino una premedicación para mantener una hidratación adecuada y antiemética de acuerdo al resumen de características de producto de cisplatino para pacientes que reciben combinación de Capecitabina mas cisplatino. Se recomienda la premedicación con antieméticos de acuerdo con el resumen de características de producto del Oxaliplatinoo para pacientes que reciben la combinación de Capecitabina más Oxaliplatinoo.

Se recomienda el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon en etapa III por una duración de 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Capecitabina en el tratamiento de cáncer de mama metastásico es de 1250 mg / m^2 dos veces al día por 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinado con docetaxel a 75 mg / m^2 como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas. Debe iniciarse una premedicación con un corticoesteroide oral como dexametasona de acuerdo con el resumen de características de producto antes de la administración de docetaxel para pacientes que reciben la combinación de Capecitabina más docetaxel.

Cálculos de dosis de Capecitabina

Tabla 1 Cálculos de dosis estándar y reducidas de acuerdo a área de superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg / m^2

Nivel de dosis 1250 mg / m^2 (dos veces al día)						
	Dosis completa 1250 mg / m^2	Número de comprimidos de 150 mg, comprimidos de 300 mg y / o 500 mg por administración (cada administración a dar en la mañana y tarde)			Dosis reducida (75%) 950 mg / m^2	Dosis reducida (50%) 625 mg / m^2
Área de Superficie Corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1.26	1500	-	-	3	1150	800
1.27 – 1.38	1650	1	-	3	1300	800
1.39 – 1.52	1800	-	1	3	1450	950
1.53 – 1.66	2000	-	-	4	1500	1000
1.67 – 1.78	2150	1	-	4	1650	1000
1.79 – 1.92	2300	-	1	4	1800	1150
1.93 – 2.06	2500	-	-	5	1950	1300
2.07 – 2.18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2.19	2800	-	1	5	2150	1450

Tabla 2 Cálculos de dosis estándar y reducidas de acuerdo a área de superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1000 mg / m^2

Nivel de dosis 1000 mg / m^2 (dos veces al día)				
	Dosis completa 1000 mg / m^2	Número de comprimidos de 150 mg, comprimidos de 300 mg y / o 500 mg por administración (cada administración a dar en la mañana y tarde)	Dosis reducida (75%) 750 mg / m^2	Dosis reducida (50%) 500 mg / m^2

Área de Superficie Corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1.26	1150	1	-	2	800	600
1.27 – 1.38	1300	-	1	2	1000	600
1.39 – 1.52	1450	1	1	2	1100	750
1.53 – 1.66	1600	-	2	2	1200	800
1.67 – 1.78	1750	1	2	2	1300	800
1.79 – 1.92	1800	-	1	3	1400	900
1.93 – 2.06	2000	-	-	4	1500	1000
2.07 – 2.18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2.19	2300	-	1	4	2150	1450

Ajustes de posología durante el tratamiento

General

La toxicidad debido a administración de Capecitabina puede ser manejada por tratamiento sintomático y / o modificación de la dosis (interrupción de tratamiento o reducción de dosis). Una vez que la dosis ha sido reducida, no debe ser aumentada posteriormente. Para aquellas toxicidades consideradas por el médico tratante como que improbablemente serán más serias o amenazantes para la vida, ej. Alopecia, gusto alterado, cambio de uñas, puede continuarse el tratamiento a la misma dosis sin reducción o interrupción. Los pacientes que tomen Capecitabina deben ser informados de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente si ocurriera toxicidad moderada o severa. Las dosis omitidas de Capecitabina por toxicidad no se remplazan. Las siguientes son las modificaciones de dosis recomendadas por toxicidad:

Tabla 3 Programa de Reducción de Dosis de Capecitabina (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)

Grados de toxicidad*	**Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento**	**Ajuste de dosis para el siguiente ciclo / dosis (% de dosis inicial)**
• *Grado 1*	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis
• *Grado 2*		
-1ra aparición	Interrumpir hasta resolver a grado 0-1	100%
-2da aparición		75%
-3ra aparición		50%
-4ta aparición	Descontinuar tratamiento permanentemente	No aplicable
• *Grado 3*		
-1ra aparición	Interrumpir hasta resolver a grado 0-1	75%
-2da aparición		50%
-3ra aparición	Descontinuar tratamiento permanentemente	No aplicable
• *Grado 4*		
-1ra aparición	Descontinuar permanentemente *O* Si el médico considera que está en el mejor interés del paciente continuar, interrumpir hasta resolver a grado 0-1	50%
-2da aparición	Descontinuar permanentemente	No aplicable

* De acuerdo al Grupo de Ensayo Clínico del Instituto nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) Criterios de Toxicidad Comunes (versión 1) o los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Programa de Evaluación de Terapia de Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer de US. versión 4.0. Para síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

Hematología
Los pacientes con conteo de neutrófilos de < 1.5 x 10^9 / L y / o conteos de trombocitos de < 100 x 10^9 / L no deben ser tratados con Capecitabina. Si exámenes de laboratorio no programados durante un ciclo de tratamiento muestran que el conteo de neutrófilos cae por debajo de 1.0 x 10^9 / L o que el conteo de plaquetas cae por debajo de 75 x 10^9 / L, debe interrumpirse el tratamiento con Capecitabina.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina es usada como un ciclo de 3 semanas en combinación con otros productos medicinales.
Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se está usando Capecitabina como un ciclo de 3 semanas en combinación con otros productos medicinales debe hacerse de acuerdo a la Tabla 3 mencionada anteriormente para Capecitabina y de acuerdo con el resumen de características de producto apropiado para el (los) otro(s) producto(s) medicinal(es).

Al comienzo de un ciclo de tratamiento, si se indica un retrazo ya sea para Capecitabina o para el (los) otro(s) producto(s) medicinal(es), entonces la administración de toda la terapia debe ser retrasada hasta que se cumplan los requisitos para reiniciar todos los productos medicinales.

Durante el ciclo de tratamiento para aquellas toxicidades consideradas por el médico tratante que no están asociadas a Capecitabina, la Capecitabina debe ser continuada y la dosis del otro producto medicinal debe ajustarse de acuerdo a la Información de Prescripción apropiada.

Si los otros productos medicinales tienen que ser descontinuados permanentemente, el tratamiento con Capecitabina puede reanudarse cuando se cumpla con los requerimientos para reiniciar Capecitabina.

Este consejo es aplicable a todas las indicaciones y a todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina es usada continuamente en combinación con otros productos medicinales.
Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina es usada continuamente en combinación con otros productos medicinales debe hacerse de acuerdo a la Tabla 3 mencionada anteriormente para Capecitabina y de acuerdo con el resumen de características de producto apropiado para el (los) otro(s) producto(s) medicinal(es).

Ajustes de posología para poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
Hay información insuficiente respecto a seguridad y eficacia disponible en pacientes con insuficiencia hepática para proporcionar una recomendación de ajuste de dosis. No hay información disponible sobre insuficiencia hepática debido a cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal
La Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml / min [Cockcroft y Gault] en estado basal). La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml / min en estado basal) se aumenta comparado con la población general. En pacientes con insuficiencia renal moderada en estado basal se recomienda una reducción de dosis al 75% para una dosis inicial de 1250 mg / m^2. En pacientes con insuficiencia renal moderada como estado basal, no se requiere una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg / m^2. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51-80 ml / min en estado basal) no se recomienda ajuste de la dosis inicial. Se recomienda monitoreo cuidadoso e interrupción del tratamiento rápido si el paciente desarrolla un evento adverso grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento y subsiguiente ajuste de dosis de acuerdo a las pautas en la Tabla 3 arriba. Si el clearance de creatinina calculado se reduce durante el tratamiento a un valor por debajo de 30 ml / min, debe descontinuarse la Capecitabina. Estas recomendaciones de ajuste de dosis para insuficiencia renal se aplican a ambas terapias, Monoterapia y uso combinado (ver también "Tercera Edad" abajo).

Tercera edad
Durante la Monoterapia con Capecitabina no se necesita ajustar la dosis inicial. Sin embargo, fueron más frecuentes las reacciones adversas grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento en pacientes de ≥ 60 años de edad en comparación con pacientes más jóvenes.
Cuando Capecitabina fue usada en combinación con otros productos medicinales, los pacientes de tercera edad (≥ 65 años) experimentaron más reacciones adversas al fármaco de grado 3 o 4, incluyendo aquellas que llevaban a descontinuar, comparado con los pacientes más jóvenes. Se sugiere un cuidadoso monitoreo de pacientes ≥ 60 años de edad.

- *En combinación con Docetaxel*: Se observo un aumento en la incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y se observaron reacciones adversas serias en pacientes de 60 años de edad o más (ver sección 5.1). Para pacientes de 60 años de edad o más se recomienda una reducción de dosis inicial de Capecitabina al 75% (950 mg / m^2 dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes de ≥ 60 años de edad tratados con una dosis reducida inicial de Capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina puede ser cuidadosamente escalada a 1250 mg / m^2 dos veces al día.
- *En combinación con irinotecán*: Se recomienda una reducción de dosis inicial de Capecitabina a 800 mg / m^2 dos veces al día para pacientes de 65 años de edad o más.

Población pediátrica
No hay uso relevante de Capecitabina en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorectal, gástrico y mamario.

Método de administración
Las comprimidos recubiertos de Capecitabina deben ser tragadas con agua dentro de 30 minutos después de una comida.

4.3 Contraindicaciones

- Historial de reacciones inesperadas severas a la terapia de fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a la Capecitabina o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1 o fluoruracilo,
- En pacientes con deficiencia conocida de dehidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)
- Durante embarazo y lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia severa
- En pacientes con insuficiencia hepática severa
- En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml / min.),
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina (ver sección 4.5),
- Si hay contraindicaciones a cualquiera de los productos medicinales en el régimen de combinación, ese producto medicinal no debe ser usado.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Toxicidades limitantes de dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, nausea, estomatitis y síndrome mano-pie (reacción dérmica mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación de la terapia, aunque las dosis pueden requerir retención o reducción.

Diarrea. Los pacientes con diarrea severa deben ser monitoreados cuidadosamente y recibir líquidos y reemplazo de electrolitos si se deshidratan. Pueden usarse los tratamientos antidiarreicos estándares (Ej. Loperamida). La diarrea NCIC CTC grado 2 se define como un aumento de 4 a 6 defecaciones / día o defecaciones nocturnas, la diarrea grado 3 como un aumento de 7 a 9 defecaciones / día o incontinencia y mala absorción. Diarrea grado 4 es un aumento de ≥ 10 defecaciones / día o diarrea sumamente sangrienta o la necesidad de apoyo parenteral. Debe aplicarse reducción de dosis según sea necesario (ver sección 4.2).

Deshidratación. Debe prevenirse la deshidratación o corregirla desde el comienzo. Los pacientes con anorexia, astenia, nausea, vómitos o diarrea pueden deshidratarse muy rápidamente. Si ocurriera una deshidratación grado 2 (o superior), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Capecitabina y corregirse la deshidratación. El tratamiento no debe reiniciarse

hasta que el paciente esté re-hidratado y cualquier causa desencadenante haya sido corregida o controlada. Las modificaciones de dosis aplicadas deben ser aplicadas para el evento adverso desencadenante según sea necesario (ver sección 4.2).

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción dérmica mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia).
El síndrome mano-pie grado 1 se define como adormecimiento, disestesia / parestesia, hormigueo, inflamación sin dolor, o eritema de las manos y / o pies y / o incomodidad que no perturba las actividades normales del paciente.
El síndrome mano-pie grado 2 es un eritema e hinchazón doloroso de las manos y / o pies y / o incomodidad que perturba las actividades normales del paciente de la vida diaria.
El síndrome mano-pie grado 3 es descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas y dolor severo de las manos y / o pies y / o incomodidad severa que causa que el paciente no pueda trabajar o realizar actividades de la vida diaria.
Si ocurriera síndrome mano-pie grado 2 o 3 debe interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que el evento se resuelva o disminuya de intensidad a grado 1. Después de un síndrome mano-pie grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben ser reducidas. Cuando se usan en combinación Capecitabina y cisplatino, no se aconseja el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento de sintomático o secundario profiláctico del síndrome de mano-pie debido a informes publicados que indican que puede disminuir la eficacia del cisplatino.

Cardiotoxicidad: La cardiotoxicidad ha sido asociada con la terapia de fluoropirimidinas incluyendo infarto al miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluyendo casos muy raros de prolongación de QT). Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedades a las arterias coronarias. Las arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, fibrilación, Torsade de Points y bradicardia), angina pectoral, infarto miocardial, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía se han reportado en pacientes que reciben Capecitabina.
Debe tenerse cuidado en los pacientes con historial de enfermedad cardíaca significativa, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

Hipo o hipercalcemia. Se ha informado de hipo o hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Debe tenerse cuidado en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente (ver sección 4.8).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico. Debe tenerse cuidado en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, ej. Metástasis cerebral o neuropatía (ver sección 4.8).

Diabetes melitus o disturbios electrolíticos. Debe tenerse cuidado en pacientes con diabetes melitus o con disturbios electrolíticos, ya que estos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

Anticoagulantes derivados de coumarina: Debe tenerse cuidado en pacientes con diabetes melitus o disturbios electrolíticos ya que pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

Insuficiencia hepática. En ausencia de información de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, debe monitorearse cuidadosamente el uso de Capecitabina en pacientes con disfunción hepática leve o moderada, sin importar la presencia o ausencia de metástasis hepática. Debe interrumpirse la administración de Capecitabina si ocurrieran elevaciones en bilirrubina de >3.0 x ULN relacionada con el tratamiento o elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2.5 x ULN relacionadas con el tratamiento. Podría retomarse el tratamiento con monoterapia de Capecitabina cuando la bilirrubina baje a = 3.0 x ULN o las aminotranferesas hepáticas (ALT, AST) bajen a = 2.5 x ULN.

Insuficiencia renal. La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml / min) se aumenta en comparación con la población general (ver sección 4.2 y 4.3).

Deficiencia de DPD: La rara, inesperada, toxicidad severa (ej. Estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU ha sido atribuida a una deficiencia de actividad de DPD. Una relación entre los niveles disminuidos de DPD y efectos tóxicos aumentados, potencialmente fatales de 5-FU no puede ser excluido sin embargo.
Los pacientes con deficiencia de DPD conocida no deben ser tratados con Capecitabina (ver sección 4.3). En pacientes con deficiencia de DPD no reconocida tratados con Capecitabina pueden ocurrir toxicidades con riesgo de vida manifestyose como sobredosis aguda (ver sección 4.9). En caso de toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser descontinuado inmediatamente hasta que la toxicidad observada se resuelva. La suspensión permanente debe considerarse basado en la evaluación clínica del ataque, duración y gravedad de las toxicidades observadas.

Complicaciones oftalmológicas: Debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes en busca de complicaciones oftalmologicas tales com queratitis y desordenes corneales, especialmente si tienen un historial previo de desordenes en los ojos. El tratamiento de los desordenes en los ojos deben iniciarse según sea clínicamente apropiado.

Debido a que este producto medicinal contiene lactosa anhidra com excipiente, los pacientes con raros problemas hereditaros de intolerancia a la galactosa, deficiencia lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar esta medicina.

4.5 Interacción otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.
Interacción con otros productos medicinales
Sustratos de Citocromo P-450 2C9: No se han realizado estudios interactivos droga-droga aparte de la warfarina, entre Capecitabina y otros sustratos CYP2C9 (ej. Fenitorina). Ver también la interacción con anticoagulantes derivados de cumarina más abajo, y sección 4.4.

Anticoagulanes derivados de cumarina: Se ha informado de parámetros de coagulación alterados y / o hemorragias en pacientes que toman Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina tales como warfarina y fenprocumon. Estas reacciones ocurrieron dentro de varios dias y hasta varios meses después de iniciada la terapia con Capecitabina y, en pocos casos, dentro de un mes después de detener la Capecitabina.
En un estudio clínico de interacción farmacocinética, después de una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento aumento el AUC de S-warfarina en un 57% con un 91% de aumento en el valor INR. Debido a que el metabolismo de la R-warfarina no se vio afectado, estos resultados indican que la la Capecitabina regula hacia abajo la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto en las isoenzimas 1A2 y 3A4. Debe monitorearse regularmente a los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con Capecitabina en busca de alteraciones en sus parámetros de coagulación (PT o INR) y ajustar la dosis de anticoagulante de acuerdo a ello.

Fenitoina: Se ha informado un aumento en las concentraciones de fenitoina en plasma resultante en síntomas de intoxicación por fenitoina en casos únicos durante el uso concomitante de Capecitabina con fenitoina. Debe monitorearse a los pacientes que tomen fenitoina concomitantemente con Capecitabina regularmente en busca de aumentos de concentración plasmática de fenitoina.

Ácido folínico (o Leucovorinaa): Un estudio combinado con capecitabina y ácido polínico (Leucovorinaa) indicó que el ácido polínico no tiene effectos importantes en la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido polínico tiene un efecto en la farmacodinámica de Capecitabina y su toxicidad puede ser aumentada por el ácido folínico (o Leucovorinaa): la dosis máxima tolerada DMT de Capecitabina sola usando el régimen intermitente es de 3000 mg / m^2 por día mientras es sólo 2000 mg / m^2 por día cuando se combinó Capecitabina con ácido polínico (30 mg tomados por via oral).

Sorivudina y análogos: Se ha descrito una interacción droga-droga clínicamente importante entre sorivudina y 5-FU, que resulta de la inhibición de la dehidropirimidina dehidrogenasa por parte de la sorivudina. Esta interacción, que lleva a un aumento en la toxicidad de fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, no debe administrarse Capecitabina concomitantemente con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina (ver sección 4.3). Debe al menos haber un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina y el inicio de la terapia con Capecitabina.

Antiacido: Se investigó el efecto de un antiacido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la farmacocinética de Capecitabina. Hubo un pequeño aumento en las concentraciones plasmáticas de Capecitabina y un metabolito (5'-DFCR); no hubo efecto en los metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol: Se han observado interacciones con alopurinol para el 5-FU, con una posible disminución de eficacia del 5-FU. Debe evitarse el uso concomitante de alopurinol con Capecitabina.

Interferon alfa: El MTD de Capecitabina fue de 2000 mg / m^2 por día cuando era combinada con interferon alfa-2a (3 MIU / m^2 por día) comparado con los 3000 mg / m^2 por día cuando la Capecitabina era usada sola.

Radioterapia: El MTD de Capecitabina solo usando el régimen intermitente es 3000 mg / m^2 por día, mientras que cuando es combinado con radioterapia para cáncer rectal, el MTD de Capecitabina es de 2000 mg / m^2 por día usando ya sea un programa continuo o dado diariamente de Lunes a Viernes durante un plan de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatinoo: No hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, platino libre o platino total cuando se administró Capecitabina en combinación con Oxaliplatinoo o en combinación con Oxaliplatino y bevacizumab.

Bevacizumab: No hubo efectos clínicamente significativos de bevacizumab en los parámetros farmacocinéticas de Capecitabina o sus metabolitos en presencia de Oxaliplatinoo.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se instruyó a los pacientes administrar la Capecitabina dentro de 30 minutos después de una comida. Ya que la información de seguridad y eficacia está basada en administración con alimentos, se recomienda que Capecitabina sea administrada con alimentos. La administración con alimentos disminuye la tasa de absorción de Capecitabina (ver sección 5.2)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con potencial reproductivo / Anticoncepción en hombres y mujeres

Debe aconsejarse a las mujeres con potencial reproductivo que eviten embarazarse mientras estén en tratamiento con Capecitabina. Si la paciente se embaraza mientras recibe Capecitabina, debe explicarse el potencial peligro para el feto. Debe usarse un método efectivo de anticoncepción durante el tratamiento.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas usando Capecitabina. Sin embargo, debe asumirse que la Capecitabina puede causar daño fetal si es administrada a mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad reproductivos en animales, la Capecitabina causó letalidad embrionaria y teratogenicidad. Estos hallazgos son efectos esperados de los derivados de fluoropirimidina. La Capecitabina esta contraindicada durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si la Capecitabina es excretada en la leche materna. En ratones lactantes se encontro cantidades considerables de Capecitabina y sus metabolitos en la leche. Debe descontinuarse la lactancia mientras se reciba el tratamiento con capecitabina.

Fertilidad
No hay información sobre el impacto de Capecitabina en la fertilidad. Los estudios fundamentales de Capecitabina incluyeron a hombres y mujeres en edad reproductiva sólo si estaban de acuerdo con usar un método de control de natalidad aceptable para evitar el embarazo por la duració del estudio y por un período razonable posteriormente.

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

4.7 Efectos en la capacidad para manejar y usar maquinaria

La Capecitabina tiene una influencia menor a moderada en la capacidad para manejar y usar maquinaria. La Capecitabina puede causar mareo, fatiga y nauseas.

4.8 Efectos no deseados

Informo sospechas de reacciones adversas.
Reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite un monitoreo continuo del balance riesgo / beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud informar cualquier sospecha de reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad.

El perfil general de seguridad de la Capecitabina está basado en información de más de 3000 pacientes tratados con Capecitabina como Monoterapia o Capecitabina en combinación con distintos regimenes de quimioterapia en varias indicaciones. Los perfiles de seguridad de Monoterapia de Capecitabina para el cáncer de mama metastásico, cáncer colorectal metastásico y las poblaciones de cáncer de colon adyuvante son comparables. Ver sección 5.1 para detalles de estudios mayores, incluyendo estudio de diseño y resultados de mayor eficacia.

Las reacciones adveras a la droga (ADRs) relacionadas al tratamiento más comúnmente informadas y / o clínicamente relevantes fueron desordenes gastrointestinales (especialmente diarrea, nausea, vómito, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, disfunción renal aumentada en aquellos con función renal comprometida preexistente, y trombosis / embolia.

Resumen tabulado de reacciones adversas.

Las ADRs consideradas por el investigador como posible, probable, o remotamente relacionada a la administración de Capecitabina están listadas en la Tabla 4 para Capecitabina dada como

Monoterapia y en la Tabla 5 para Capecitabina dada en combinación con distintos regimenes de quimioterapia en diversas indicaciones. Los siguientes encabezados se usan para clasificar los ADRs según frecuencia: Muy Común (= 1 / 10), Común (= 1 / 100 a < 1 / 10), Poco Común (= 1 / 1,000 a < 1 / 100), Raro (= 1 / 10,000 a < 1 / 1,000) y Muy Raro (< 1 / 10,000). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, las ADRs se presentan en orden de seriedad decreciente.

Monoterapia con Capecitabina

La Tabla 4 lista las ADRs asociadas con el uso de Monoterapia de Capecitabina basada en un análisis de información de seguridad de un grupo de tres estudios mayores incluyendo más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las ADRs se agregan al grupo de frecuencia apropiado de acuerdo con la incidencia general del grupo de análisis.

Tabla 4 Resumen de las ADRs informadas en pacientes tratados con monoterapia de Capecitabina

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*	Poco Común *Graves y / o de Riesgo Vital (Grado 3-4) o considerados médicamente relevante*
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes viral, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio bajo	Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, tonsilitis, faringitis, cyidiasis oral, influenza, gastroenteritis, infección micótica, infección, absceso dental
Neoplasma benigno, maligno e inespecífico	-	-	Lipoma
Desórdenes del sistema circulatorio y linfático	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, Tasa de Normalización Internacional (INR) aumentado / Tiempo de Protrombina prolongado
Desordenes del sistema inmune	-	-	Hipersensibilidad
Desordenes metabólicos y de nutrición	Anorexia	Deshidratación, baja de peso	Diabetes, hipocalcemia, desorden de apetito, desnutrición, hipertrigliceridemia
Desordenes psiquiátricos	-	Insomnio, depresión	Estado de confusión, ataques de pánico, ánimo deprimido, disminución de la líbido

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*	Poco Común *Graves y / o de Riesgo Vital (Grado 3-4) o considerados médicamente relevante*
Desordenes del sistema nervioso	-	Dolor de cabeza, Letargo, Mareo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, falla de memoria, ataxia, síncope, desorden de equilibrio, desorden sensorial, neuropatía periférica
Dosordenes Oftalmológicos	-	Aumento de lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Agudeza visual reducida, diplopia
Desordenes auditivos y del laberinto	-	-	Vértigo, dolor de oido
Desordenes cardiacos	-	-	Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocardial, fibrilación arterial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones
Desordenes vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequia, hipotensión, bochornos, frio periférico
Desordenes toráxicos y mediastinales	-	Disnea, sangramiento de nariz, tos, rinorrea	Embolia pulmonar, neumotorax, hemoptisis, asma, disnea por esfuerzo
Desordenes gastrointestinales	Diarrea, vómito, nausea, estomatitis, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, constipación, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, boca seca	Enteritis, gastritis, disfacia, dolor abdominal bajo, esofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en fecas
Desordenes hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, examen de función hepática con anormalidades	Ictericia
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Sarpullido, alopecia, eritema, piel seca, prúrito, hiperpigmentación cutánea, sarpullido macular, descamación de la piel, dermatitis, desorden de pigmentación y uñas	Ampollas, úlcera cutánea, sarpullido, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, inflamación facial, síndrome de evocación de radiación

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*	Poco Común *Graves y / o de Riesgo Vital (Grado 3-4) o considerados médicamente relevante*
Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	-	Dolor en extremidades, dolor de espalda, artralgia	Inflamación de articulaciones, dolor de huesos, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular
Desordenes renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de creatinina en sangre
Desordenes mamarios y del sistema reproductivo	-	-	Hemorragia vaginal
Desordenes generales y del lugar de administración	Fatiga, astenia	Pirexia, edema periferal, malestar, dolor en pecho	Edema, frio, enfermedad similar a influenza, escalofrios

Capecitabina en terapia de combinación

La Tabla 5 enumera las ADRs asociadas con el uso de Capecitabina en combinación con distintos regimenes de quimioterapia en indicaciones múltiples basadas información de seguridad de más de 3000 pacientes. Las ADRs están agregadas al grupo de frecuencia apropiado (Muy Común o Común) de acuerdo a la incidencia más alta vista en cualquiera de los ensayos clínicos más importantes y sólo son agregados cuando se **vieron adicionalmente a** aquellos vistos con Monoterapia de Capecitabina o vistos en un grupo **de mayor frecuencia** al comparar con la Monoterapia de Capecitabina (ver Tabla 4). Las ADRs poco comunes informadas para Capecitabina en terapia de combinación son consistentes con las ADRs informadas para la Monoterapia de Capecitabina o informada para la Monoterapia con el producto medicinal combinado (en la literatura y / o el correspondiente resumen de características de producto).

Algunas de las ARDs son reacciones comúnmente vistas con el producto medicinal combinado (ej. Neuropatía sensorial periférica con docetaxel u Oxaliplatinoo, hipertensión vista con bevacizumab); sin embargo, una exacerbación por la terapia con Capecitabina no puede ser excluida.

Tabla 5 Resumen de ADRs relacionados informados en pacientes tratados con capecitabina en tratamiento combinado **adicionales a** aquellos vistos con monoterapia de capecitabina o vistos en un grupo de **mayor frecuencia** comparados con monoterapia de Capecitabina.

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, infección del tracto urinario, cyidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, influenza, +infección, herpes oral
Desórdenes del sistema circulatorio y linfático	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre Neutropenicar, Trombocitopenia	Depresión de la médula osea, +Neutropenia febril
Desordenes del sistema inmune	–	Hipersensibilidad
Desordenes metabólicos y de nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia
Desordenes psiquiátricos	-	Desorden del sueño, ansiedad
Desordenes del sistema nervioso	Parestesia, Disestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, disgusia, dolor de cabeza	Neurotoxicidad, temblores, neuralgias, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia
Dosordenes Oftalmológicos	Aumento de lagrimeo	Desordenes visuales, ojo seco, dolor de ojo, insuficiencia visual, visión borrosa
Desordenes auditivos y del laberinto	-	Tinitus, hipoacusia
Desordenes cardíacoss	-	Fibrilación arterial, isquemia / infarto cardíaco
Desordenes vasculares	Edema en extremidades inferiores, hipertensión, +embolia y trombosis	Bochornos, hipotensión, crisis hipertensiva, enrojecimiento facial, flebitis
Desordenes respiratorios, toraxicos y mediastinales	Dolor de garganta, disestesia faringea	Hipo, dolor faringolaringeo, disfonía
Desordenes gastrointestinales	Constipación, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal superior, ulceración bucal, gastritis, distensión abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor oral, disfagia, hemorragia rectal, dolor abdominal bajo,disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, Incomodidad abdominal
Desordenes hepatobiliares	-	Funcion hepática anormal

Sistema Corporal	Muy Común *Todos los grados*	Común *Todos los grados*
Desordenes de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, desorden ungueal (uñas)	Hiperhidrosis, sarpullido eritomatoso, urticaria, sudores nocturnos
Desordenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, artralgia, dolor en extremidades	Dolor myibular, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular
Desordenes renales y urinarios	-	Hematuria, proteinuria, disminusión del clearance renal de creatinina, disuria
Desordenes generales y del lugar de administración	Pirexia, debilidad, +letargo, intolerancia a la temperatura	Inflamación de mucosas, dolor en extremidades, dolor, escalofrios, dolor de pecho, enfermedad semejante a influenza, +fiebre, reacción relacionada a la infusión, reacción del lugar de inyección, dolor en lugar de infusión, dolor en lugar de inyección
Daño, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	-	Contusión

+ Para cada término, la frecuencia de conteo se basó en las ADRs de todos los grados. Para los términos marcados con un '+' la frecuencia de conteo se basó en las ADRs grado 3-4. Las ADRs se agregan de acuerdo con la incidencia más alta en cualquiera de los ensayos de combinación principales.

Experiencia post salida a mercado:
Las siguientes reacciones adversas serias adicionales han sido identificadas durante la exposición post puesta en venta:

Tabla 6 Resumen de eventos informados con capecitabina en el ambiente de post venta

Sistema Corporal	**Raro**
Dosordenes Oftalmológicos	Estenosis del ducto lacrimal, desordenes corneales, queratitis, queratitis puntiforme
Desordenes cardíacoss	Fibrilación ventricular, prolongación QT, Torsade de Pointes, bradicardia, vasoespasmos
Desordenes hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestástica
Desordenes de la piel y subcutáneos	Lupus erimatoso cutáneo

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Síndrome mano-pie (HFS) (Ver sección 4.4) (también conocido como reacción dérmica mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia):

Para la dosis de Capecitabina de 1250 mg / m^2 dos veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se observó una frecuencia de 53% a 60% de todos los grados de HFS en ensayos con Monoterapia de Capecitabina (que comprenden estudios en terapia adyuvante en cáncer de colon, tratamiento de cáncer colorectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) y se observó una frecuencia de 63% en el brazo de Capecitabina / docetaxel para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Para la dosis de Capecitabina de 1000 mg / m^2 dos veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se observó una frecuencia de 22% a 30% de todos los grados de HFS en terapia de combinación con Capecitabina.

Un meta análisis de 14 ensayos clínicos con información de más de 4700 pacientes tratados con Monoterapia de Capecitabina o Capecitabina en combinación con distintos regimenes de quimioterapia en variadas indicaciones (cáncer de colon, colorectal, gástrico y de mamas) mostraron que el HFS (todos los grados) ocurrión en 2066 (43%) pacientes después de un tiempo medio de 239 regimens in multiple indications (colon, colorectal, gastric y breast cancer) showed that HFS (Todos los grados) occurred in 2066 (43%) patients after a median time of 239 [95% CI 201, 288] días despuésde iniciar el tratamiento con Capecitabina. En todos los estudios combinados, las siguientes co-variables estuvieron estadísticamente significativamente asociadas con un riesgo aumentado de desarrollar HFS: dosis inicial de Capecitabina aumentada (gramo), disminución de dosis acumulada de Capecitabina (0.1*kg), aumento relativo de la intensidad de la dosis en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento en estudio (semanas), aumento de edad (por aumentos de 10 años), genero femenino, y buen estado de desempeño ECOG en línea base (0 versus = 1).

Diarrea (ver sección 4.4):
La Capecitabina puede inducir la ocurrencia de diarrea, la que se ha observado en hasta 50% de los pacientes.

Los resultados de un meta análisis de 14 ensayos clínicos con información de más de 4700 pacientes tratados con mstraton que en todos los estudios combinados las siguientes co-variables estuvieron estadísticamente significativamente asociadas con un riesgo aumentado de desarrollar diarrea: dosis inicial de Capecitabina aumentada (gramo), aumento en la duración del tratamiento en estudio (semanas), aumento de edad (por aumentos de 10 años) y genero femenino. Las siguientes co-variables estuvieron estadísticamente significativamente asociadas con una disminución de riesgo de desarrollar diarrea: aumento de dosis acumulada de Capecitabina (0.1*kg) y aumento relativo de la intensidad de la dosis en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad (ver sección 4.4):
Adicionalmente a los ADRs descritos en las Tablas 4 y 5, las siguientes ADRs con una incidencia de menos de 0.1% estuvieron asociadas con el uso de Monoterapia de Capecitabina basado en un análisis grupal de información de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron 949 pacientes (ensayos clínicos en cáncer colorectal metastásico y cáncer de mama metastásico, 2 fase III y 5 fase II): cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventricular.

Encefalopatía:
Además de los ADRs descritos en las Tablas 4 y 5, y basado en el análisis grupal de información de seguridad de los 7 ensayos clínicos arriba mencionados, la encefalopatía también estuvo asociada con el uso de Monoterapia de Capecitabina con una incidencia de menos de 0.1%.

Poblaciones especiales

Tercera Edad (ver sección 4.2):
Un análisis de información de seguridad en pacientes de = 60 años de edad tratados con Monoterapia de Capecitabina y un análisis de pacientes tratados con terapia combinada de Capecitabina más docetaxel mostró un aumento en la incidencia de reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento y reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento al compararlos con pacientes < 60 años de edad. Los pacientes = 60 años de edad tratados con Capecitabina más docetaxel también tuvieron más retiros tempranos del tratamiento debido a las reacciones adversas en comparación con pacientes < 60 años de edad.

Los resultados de un meta análisis de 14 ensayos clínicos con información de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina demostró que en todos los estudios combinados, el aumento de edad (por aumentos de 10 años) estuvo estadísticamente significativamente asociado con un aumento de riesgo de desarrollar HFS y diarrea y con una disminución de riesgo de desarrollar neutropenia.

Género
Los resultados de un meta análisis de 14 ensayos clínicos con información de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina demostró que en todos los estudios combinados, el género femenino estuvo estadísticamente significativamente asociado con un aumento de riesgo de desarrollar HFS y diarrea y con una disminución de riesgo de desarrollar neutropenia.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2, 4.4, y 5.2):
Un análisis de información de seguridad de pacientes tratados con monoterapia de Capecitabina (cáncer colorectal) con una línea base de insuficiencia renal mostró un aumento en la incidencia de reacciones adversas grado 3 y 4 en comparación con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n = 268 vs. 41% en leve, n = 257 y 54% en moderada n = 59, respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente insuficiente muestran una tasa aumentada de reducción de dosis (44%) vs 33% y 32% en pacientes con insuficiencia renal leve o sin insuficiencia renal y un aumento en retiros tempranos del tratamiento (21% de retiros durante los primeros dos ciclos) vs. 5% y 8% en pacientes con insuficiencia renal leve o sin insuficiencia renal.

4.9 Sobredosis

Las manifestaciones de sobredosis aguda incluyen nausea, vómito, diarrea, mucositis, irritación y hemorragia gastrointestinal, y depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis

debe incluir intervenciones médicas terapéuticas habituales y de soporte que apunten a corregir las manifestaciones clínicas presentadas y prevengan sus posibles complicaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos (antimetabolitos), Código ATC: L01BC06

La Capecitabina es un carbamato fluoropirimidina no citotóxica que funciona como un precursor de la porción 5-fluoruracilo (5-FU) citotóxico administrado oralmente. La Capecitabina es activada por varias etapas enzimaticas (ver sección 5.2). La enzima involucrada en la conversión final a 5-FU, timidina fosforilasa (ThyPase), se encuentra en tejidos tumorosos, pero también en tejidos normales, no obstante usualmente a niveles más bajos. En modelos humanos de cáncer xenotransplantados, la Capecitabina demostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, el cual puede estar relacionado con la regulación hacia arriba de la timidita fosforilasa por docetaxel.

Hay evidencia que el metabolismo del 5-FU en la secuencia anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido deoxiuridilico, de este modo interfiriendo con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación de 5-FU también lleva a la inhibición del ARN y síntesis de proteína. Debido a que el ADN y ARN son escenciales para la división celular y crecimiento, el efecto del 5-FU puede ser crear una deficiencia de timidina que provoca crecimiento desequilibrado y muerte de una célula. Los efectos de la deprivación de ADN y ARN están mayormente marcados en aquellas células que proliferan más rápidamente y las que el 5-FU metaboliza a una tasa más rápida.

Cáncer de colon y colorectal

Monoterapia adyuvante con Capecitabina en cáncer de colon
La información de un ensayo clínico multicentro, aleatorizado, controlado, fase III en pacientes con cáncer de colon en etapa III (C de Duke) respalda el uso de Capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon (Estudio XACT; M66001). En este ensayo, 1987 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con Capecitabina (1250 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 1 semana y dada como ciclos de 3 semanas por 24 semanas) o 5-FU y Leucovorinaa (regimen Clinica Mayo: 20 mg / m^2 Leucovorinaa intravenosa seguida por 425 mg / m^2 de bolo intravenoso de 5-FU, en los días 1 a 5, cada 28 días por 24 semanas). La Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU / LV en sobrevivencia libre de enfermedad en población por protocolo (tasa de riesgo 0.92; 95% CI 0.80-1.06). En toda la población aleatorizada, los exámenes para diferencia de Capecitabina vs 5-FU / LV en sobrevivencia general y libre de enfermedad mostró tasas de riesgo de 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; p = 0.0068) y 0.86 (95% CI 0.74 – 1.01; p = 0.060), respectivamente. La mediana de seguimiento del análisis en ese momento fue de 6.9 años. Se demostró en un análisis multivariable Cox

preplanificado, la superioridad de la Capecitabina comparada con el bolo de 5-FU / LV. Los siguientes factores fueron pre especificados en el plan de análisis estadístico para la inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía a la aleatorización, género, niveles de CEA en linea base, nódulo linfáticos en linea base, y país. En toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5-FU / LV para la sobrevivencia libre de enfermedad (tasa de riesgo 0.849; 95% CI 0.739 - 0.976; p = 0.0212), así como también para la sobrevivencia general (tasa de riesgo 0.828; 95% CI 0.705 - 0.971; p = 0.0203).

Terapia adyuvante combinada en cáncer de colon

La información de un ensayo clínico multicentro, aleatorizado, controlado, fase III en pacientes con cáncer de colon en etapa III (C de Duke) respalda el uso de Capecitabina en combinación con Oxaliplatinoo (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon (estudoi NO16968). En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados a ciclos de 3 semanas por 24 semanas con Capecitabina (1000 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 1 semana) en combinación con Oxaliplatinoo (130 mg / m^2 en infusión intravenosa por 2 horas en el día 1 cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados a bolor de 5-FU y Leucovorinaa. En el análisis primario para DFS en la población ITT, XELOX demostró ser significativamente superior a 5-FU / LV (HR = 0.80, 95% CI = [0.69; 0.93]; p = 0.0045). La tasa DFS de 3 años fue 71% para XELOX versus 67% para 5-FU / LV. El análisis para el final secundario de RFS soporta que estos resultados con un HR de 0.78 (95% CI = [0.67; 0.92]; p = 0.0024) para XELOX vs. 5-FU / LV mostró una tendencia hacia un OS superior con un HR de 0.87 (95% CI = [0.72; 1.05]; p = 0.1486) lo que se traduce en una disminución de un 13%en el riesgo de muerte. La tasa OS en 5 años era 78% para XELOX versus 74% para 5-FU / LV. La información de eficacia está basada en un tiempo medio de observación de 59 meses para OS y 57 meses para DFS. La tasa de retiro debido a eventos adversos fue mayor en el brazo la terapia de combinación con XELOX (21%) comparado con el brazo de Monoterapia con 5-FU / LV (9%) en la población ITT.

Monoterapia con Capecitabina en cáncer colorectal metastásico

La información de dos ensayos clínicos diseñados idénticamente, multicentro, controlado, fase III (SO14695; SO14796) respaldan el uso de Capecitabina para tratamiento de primera línea de cáncer colorectal metastásico. En estos ensayos, 603 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con Capecitabina (1250 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguidos por un período de descanso de 1 semana dado como ciclos de 3 semanas). 604 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con 5-FU y Leucovorinaa (regimen de la Clínica Mayo: 20 mg / m^2 Leucovorinaa IV seguida de 425 mg / m^2 de bolo de 5-FU, en los días 1 a 5, cada 28 días). Las tasas de respuesta objetiva general en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue 25.7% (Capecitabina) vs 16.7% (regimen Mayo); p <0.0002. El tiempo medio de progresión fue 140 días (Capecitabina) vs. 144 días (regimen Mayo). La media de sobrevivencia fue de 392 días (Capecitabina) vs. 391 días (regimen Mayo). Actualmente no hay disponible información comparativa sobre la Monoterapia de Capecitabina en cáncer colorectal en comparación con los regimenes de primera línea de combinación.

Terapia combinada en tratamientos de primera línea de cáncer colorectal metastásico
La información de un estudio clínico multicentro, aleatorizado, controlado fase III (NO16966) respalda el uso de Capecitabina en combinación con Oxaliplatinoo o en combinación con axaliplatino y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de cáncer colorectal metastásico. El estudio contenía dos partes: una parte inicial de 2 brazos en la cual 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos distintos, incluyendo XELOX o FOLFOX-4, y una parte subsiguiente 2x2 factorial en el cual 1401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento distintos, incluyendo XELOX más placebo, FOLFOX-4 más placebo, XELOX más bevacizumab, y FOLFOX-4 más bevacizumab. Ver Tabla 7 para regimenes de tratamiento.

Tabla 7 Regimenes de tratamiento en Estudio NO16966 (mCRC)

	Tratamiento	**Dosis Inicial**	**Programación**
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg / m^2 IV 2 hr	Oxaliplatino en Día 1, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg / m^2 IV 2 hr	
	5-Fluoruracilo	400 mg / m^2 IV bolo, seguido de 600 mg / m^2 IV 22 hr	Leucovorina on Días 1 y 2, cada 2 semanas 5-Fluoruracilo IV bolo / infusión, en los Días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo o Bevacizumab	5 mg / kg IV 30-90 mins	Días 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg / m^2 IV 2 hr	Oxaliplatino on Días 1, cada 3 semanas Capecitabina oral dos veces al día por 2 semanas (seguido por 1 semana sin tratamiento)
	Capecitabina	1000 mg / m^2 oral dos veces al día	
	Placebo o Bevacizumab	7.5 mg / kg IV 30-90 mins	Días 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluoruracilo: IV inyección de bolo inmediatamente después de la leucovorina			

Se demostró la ausencia de inferioridad de los brazos que contenían XELOX comparados con los brazos que contenían FOLFOX-4 en las comparaciones generales en términos de sobrevivencia libre de progresión en la población de pacientes elegible y en la población intento de tratamiento (ver Tabla 8). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de sobrevivencia general (ver Tabla 8). Una comparación de XELOX más bevacizumab versus FOLFOX-4 más bevacizumab fue un análisis exploratorio pre especificado. En esta comparación de subgrupo de tratamiento, XELOX más bevacizumab fueron similares comparado con FOLFOX-4 más bevacizumab en términos de sobrevivencia libre de progreso (tasa de riesgo 1.01; 97.5% CI 0.84 – 1.22). La media de tiempo de seguimiento en el momento de los análisis primarios en la población intento de tratamiento fue de 1.5 años; la información de análisis luego de 1 año adicional de seguimiento también están incluidos en la Tabla 8. Sin embargo, el análisis PFS en tratamiento no confirmó los resultados de los análisis generales de PFS y OS: la tasa de daño de XELOX versus FOLFOX-4 fue de 1.24 con 97.5% CI 1.07 – 1.44. Sin embargo, los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en las programaciones y evaluaciones a

tiempo del tumor impactan el análisis del tratamiento en curso de PFS, no se ha podido encontrar un completa explicación para este resultado.

Tabla 8 Resultados claves de eficacia para el análisis de no inferioridad del Estudio NO16966

ANÁLISIS PRIMARIO			
	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	**Tiempo Medio para Evento (Días)**		**HR (97.5% CI)**
Parámetro: Sobrevivencia Libre de Progresión			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parámetro: Sobrevivencia General			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
1 AÑO ADICIONAL DE SEGUIMIENTO			
Población	**Tiempo Medio para Evento(Días)**		**HR (97.5% CI)**
Parámetro: Sobrevivencia Libre de Progresión			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parámetro: Sobrevivencia General			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

*EPP = Población de Pacientes Elegibles; **ITT = Población intento de tratamiento.

La información de un estudio aleatorizado, controlado de fase III (CAIRO) respalda el uso de Capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg / m^2 por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorectal metastásico. 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea un tratamiento secuencial (n = 410) o tratamiento de combinación (n = 410). El tratamiento secuencial consistión en un tratamiento de primera línea con Capecitabina (1250 mg / m^2 dos veces al día por 14 días), segunda línea irinotecan (350 mg / m^2 en los Días 1), y tercera línea combinación de Capecitabina (1000 mg / m^2 dos veces al día por 14 Días) con Oxaliplatino (130 mg / m^2 los Días 1). El tratamiento de combinación consistió de un tratamiento de primera línea con Capecitabina (1000 mg / m^2 dos veces al día por 14 Días) combinado con irinotecan (250 mg / m^2 los Días 1) (XELIRI) y Capecitabina de seguna línea (1000 mg / m^2 dos veces al día por 14 Días) más Oxaliplatino (130 mg / m^2 los Días 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a invervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea la media de sobrevivencia libre de progresión en la población intento de tratamiento fue de 5.8 meses (95%CI 5.1 - 6.2 meses) para la Monoterapia con Capecitabina y 7.8 meses (95%CI 7.0 - 8.3 meses; p = 0.0002) para XELIRI.

La información de un análisis interno de un estudio multicentro, aleatorizado, controlado, fase II (AIO KRK 0604) respalda el uso de Capecitabina en una dosis inicial de 800 mg / m^2 por 2

semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorectal metastásico. 115 pacienets fueron aleatorizados a tratamiento con Capecitabina combinado con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg / m^2 dos veces al día por dos semanas seguido por un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg / m^2 como infusión de 30 minutos los días 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7.5 mg / kg como infusión de 30 a 90 minutos los días 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con Capecitabina combinada con Oxaliplatino más bevacizumab: Capecitabina (1000 mg / m^2 dos veces al día por dos semanas seguido por un período de descanso de 7 días), Oxaliplatino (130 mg / m^2 como infusión de 2 horas los días 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7.5 mg / kg como infusión de 30 a 90 minutos los días 1 cada 3 semanas).La sobrevivencia libre de progresión a 6 meses en la población intento de tratamiento fue de 80% (XELIRI más bevacizumab) versus 74% (XELOX más bevacizumab). La tasa de respuesta general (respuesta completa más respuesta parcial) fue 45% (XELOX más bevacizumab) versus 47% (XELIRI más bevacizumab).

Terapia combinada en el tratamiento de segunda línea de cáncer colorectal metastásico
La información de un estudio clínico multicentro, aleatorizado, controlado de fase III (NO16967) respalda el uso de Capecitabina en combinación con Oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea de cáncer colorectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorectal metastásico que han recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un regimen de fluoropirimidina como terapia de primera línea fueron aleatorizados a tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para la programación de dosis de XELOX y FOLFOX-4 (sin agregar placebo o bevacizumab), refiérase a la Tabla 7. XELOX demostró no ser inferior a FOLFOX-4 en términos de sobrevivencia libre de progresión en la población de protocolo y población intento de tratamiento (ver Tabla 9). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de sobrevivencia general (ver Tabla 9). La media de seguimiento al momento de los análisis primarios en la población intento de tratamiento fue de 2.1 años; información de análisis luego de un adicional de 6 meses de seguimiento también estan incluidos en la Tabla 9.

Tabla 9 Resultados claves de eficacia para el análisis de no inferioridad del Estudio NO16967

ANÁLISIS PRIMARIO			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT: N = 313)**	**FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)**	
Población	**Tiempo Medio para Evento(Días)**		**HR (95% CI)**
Parámetro: Sobrevivencia Libre de Progresión			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parámetro: Sobrevivencia General			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
6 MESES ADICIONALES DE SEGUIMIENTO			
Población	**Tiempo Medio para Evento (Días)**		**HR (95% CI)**
Parámetro: Sobrevivencia Libre de Progresión			

PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parámetro: Sobrevivencia General			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP = Población por protocolo; **ITT = Población intento de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado:

Información de un ensayo clínico multicentro, aleatorizado, controlado de fase III en pacientes con cáncer gástrico avanzado respalda el uso de capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, 160 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con capecitabina (1000 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg / m^2 como infusión de 2 horas cada 3 semanas). Un total de 156 paciente fueron aleatorizados a tratamiento con 5-FU (800 mg / m^2 por día, infusión continua los dias 1 a 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg / m^2 como infusión los días 1, cada 3 semanas). La capecitabina en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en terminos de sobrevivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (tasa de daño 0.81; 95% CI 0.63 - 1.04). La media de sobrevivencia libre de progresión fue de 5.6 meses (Capecitabina + cisplatino) versus 5.0 meses (5-FU + cisplatino). La tasa de riesgo para duración de sobrevivencia (sobrevivencia general) fue similar a la tasa de riesgo para sobrevivencia libre de progresión (tasa de riesgo 0.85; 95% CI 0.64 1.13). La media de duración de sobrevivencia fue de 10.5 meses (Capecitabina + cisplatino) versus 9.3 meses (5-FU + cisplatino).

La información de un estudio aleatorizado, multicentro fase III comparando Capecitabina con 5-FU y Oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respalda el uso de Capecitabina para tratamiento de primera línea de cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, 1002 pacientes fueron aleatorizados en un diseño factorial 2x2 a uno de los siguientes 4 brazos:

- ECF: epirubicina (50 mg / m^2 como bolo los días 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg / m^2 como infusión de dos horas los días 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg / m^2 diariamente dado como infusión continua por vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg / m^2 como bolo los días 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg / m^2 como infusión de dos horas los días 1 cada 3 semanas), y Capecitabina (625 mg / m^2 dos veces al día continuamente).
- EOF: epirubicina (50 mg / m^2 como bolo los días 1 cada 3 semanas), Oxaliplatino (130 mg / m^2 dado como infusión de 2 horas los días 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg / m^2 diariamente dado como infusión continua por vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg / m^2 como bolo los días 1 cada 3 semanas), Oxaliplatino (130 mg / m^2 dado como infusión de 2 horas los días 1 cada tres semanas), y Capecitabina (625 mg / m^2 dos veces al día continuamente).

Los análisis de eficacia primarios en la población por protocolo demostraron no inferioridad en sobrevivencia general para regimenes basados en Capecitabina vs 5-FU (tasa de riesgo 0.86; 95% CI 0.8 - 0.99) y para regimenes basados en Oxaliplatino vs cisplatino (tasa de riesgo 0.92; 95% CI 0.80 - 1.1). La media de sobrevivencia general fue de 10.9 meses en regimenes basados en Capecitabina y 9.6 meses en regimenes basados en 5-FU. La media de sobrevivencia general fue de 10.0 meses para regimenes basados en cisplatino y 10.4 meses en regimenes basados en Oxaliplatino.

La Capecitabina también ha sido usada en combinación con Oxaliplatino para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado. Estudios con Monoterapia de Capecitabina indican que Capecitabina tiene actividad en cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de Colon, colorectal y gástrico avanzado: meta análisis:
Un meta análisis de seis ensayos clínicos (estudios SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) respalda el reemplazo de 5-FU por Capecitabina en Monoterapia o tratamiento combinado en cáncer gastrointestinal. El análisis grupal incluye 3097 pacientes tratados con regimenes que contenian Capecitabina y 3074 pacientes tratados con regimen que contenían 5-FU. La media de sobrevivencia general fue de 703 días (95% CI: 671; 745) en pacientes tratados con regimenes de Capecitabina y 683 días (95% CI: 646; 715) en pacientes tratados con regimenes conteniendo 5-FU. La tasa de riesgo para sobrevivencia general fue de 0.94 (95% CI: 0.89; 1.00, p = 0.0489) indicando que los regimenes que contienen Capecitabina son superiores a los regimentes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama:

Terapia combinada con Capecitabina y docetaxel en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico
Información de un ensayo clínico multicentro, aleatorizado, controlado fase III respalda el uso de Capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de fallar la quimioterapia citotóxica, incluyendo antraciclina. En este ensayo, 255 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con Capecitabina (1250 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 1 semana y docetaxel 75 mg / m^2 como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). 256 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento sólo con docetaxel (100 mg / m^2 como infusión intravenos de 1 hora cada 3 semanas). La sobrevivencia fue superior en el brazo de combinación de Capecitabina + docetaxel (p = 0.0126). La sobrevivencia media fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) vs. 352 días (docetaxel sólo). Las tasas de respuesta objetiva general en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) sue de 41.6% (Capecitabina + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel solo); p = 0.0058. El tiempo a enfermedad progresiva fue superior en el brazo combinado de Capecitabina + docetaxel (p<0.0001). El tiempo medio a progresión fue de 186 días (Capecitabina + docetaxel) vs. 128 días (docetaxel solo).

Monoterapia con Capecitabina después de fallar las quimioterapias que contienen taxanos, antraciclinas y para quienes la terapia de antraciclina no está indicada

Información de dos ensayos clínicos multicentro fase II respaldan el uso de Monoterapia de Capecitabina para el tratamiento de pacientes luego de fallar las quimioterapias que contenían regimenes de taxanos y antriciclinas o para quienes terapias adicionales de antraciclina no está indicada. En estos ensayos un total de 236 pacientes fueron tratados con Capecitabina (1250 mg / m^2 dos veces al día por 2 semanas seguido por un período de descanso de 1 semana). Las tasas generales objetivas de respuesta (evaluación del investigador) fue de 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). El tiempo medio a progresión fue de 93 y 98 días. La media de sobrevivencia fue de 384 y 373 días.

Todas las indicaciones:

Un meta análisis de 14 ensayos clínicos con información de más de 4700 pacientes tratados con Monoterapia de capecitabina o Capecitabina en combinación con distintos regimenes de quimioterapia en varias indicaciones (cáncer de colon, colorectal, gástrico y de mama) probó que los pacientes Capecitabina que desarrollaron síndrome mano-pie (HFS) tuvieron una sobrevivencia general más prolongada comparado con los pacientes que no desarrollaron HFS: la media de sobrevivencia general fue de 1100 días (95% CI 1007;1200) vs 691 Días (95% CI 638;754) con una tasa de riesgo de 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha quitado la obligación de conducir estudios con Capecitabina en todos los subgrupos de la población pediátrica en adenocarcinoma del colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma mamario (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

La farmacocinética de Capecitabina ha sido evaluada en un rango de dosis de 502-3514 mg / m^2 / Día. Los parámetro de Capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos los días 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU fue 30%-35% más alto los días 14. La reducción de dosis de Capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU más que dosis proporcionalmente debido a farmacocinética no lineal para el metabolito activo.

Absorsión

Luego de la administración oral, la Capecitabina es rápida y extensivamente absorbida seguida por una conversión extensiva a los metabolitos, 5`-DFCR y 5'DFUR. La administración de Capecitabina con alimentos reduce la tasa de absorción de Capecitabina, pero solo resulta en un efecto menor en el AUC de 5'DFUR, y en el AUC del metabolito subsiguiente de 5-FU. A la dosis de 1250 mg / m^2 los días 14 con alimentación después de consumir alimento, las concentraciones plasmáticas más altas (C_{max} en µg / ml) para Capecitabina, 5'DFCR, 5'DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas más altas (T_{max} en horas) fueron 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores $AUC_{0-\infty}$ en µg•h / ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución

Estudios in vitro en plasma humano han determinado que Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU se unen a proteinas 54%, 10%, 62% y 10%, principalmente a albúmina.

Biotransformación

La Capecitabina primero es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, que luego es convertida en 5'-DFUR por la histidina deaminasa, principalmente ubicada en el hígado y /ThyPase). Las encimas involucradas en la activación catalítica se encuentra en tejidos tumorales pero también en tejidos normales, aunque usualmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de Capecitabina a 5-FU lleva a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de los tumores colorectales, la generación de 5-FU parece estar en gran parte en localizada en células tumorales estromales. Luego de la administración oral de Capecitabina a pacientes con cáncer colorectal, la tasa de concentración de 5-FU en tumores colorrectales a tejidos adyecentes fue de 3.2 (en el rango de 0.9 a 8.0) La tasa de concentración de 5-FU en tumor a plasma fue 21.4 (en el rango de 3.9 a 59.9, n = 8) mientras que la tasa en tejidos sanos a plasma fue 8.9 (en el rango de 3.0 a 25.8, n = 8). La actividad de la timidina fosforilasa se midió se encontró que era 4 veces más grande en tumor colorectal primario que en tejido normal adyacente. De acuerdo a estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa parece estar en gran parte localizada en células estromales tumorales.

El 5-FU es catabolizado adicionalmente por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) al mucho menos tóxico dihidro-5-fluoruracilo (FUH_2). La dehidropirimidinasa atraviesa el anillo de pirimidina para producir ácido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Finalmente, la ß-ureido-propionasa atraviesa la FUPA a a-fluoro-ß-alanina (FBAL) la que es eliminada en la orina. La actividad de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es la etapa limitante índice. La deficiencia de DPD puede llevar a un toxicidad aumentada de la Capecitabina (ver sección 4.3 y 4.4).

Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de Capecitabina, 5'DFCR, 5'DFUR, 5-FU y FBAL fue de 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. La Capecitabina y sus metabolitos son predominantemente excretados en la orina, el 95.5% de la dosis administrada de Capecitabina es recuperada en la orina. La excreción fecal es mínima (2.6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, que representa el 57% de la dosis administrada. Cerca del un 3% de la dosis administrada es excretada en la orina como droga inalterada.

Terapia de combinación

Estudios fase I que evaluan el efecto de Capecitabina en la farmacocinética de ya sea docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron no verse afectados por la Capecitabina en la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (Cmax y AUC) y no hay efecto de docetaxel o paclitaxel en la farmacocinética de de 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis farmacocinético en la población después del tratamiento de Capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorectal dosificados a 1250 mg / m^2 dos veces al día. El género, la

presencia o ausencia de metástasis en el hígado en la línea base, Estado de Desempeño de Karnofsky, bilrubina total, albumina en suero, AST, ALAT, no tuvieron efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debido a metástasis en el hígado: De acuerdo a un estudio farmacocinético en pacientes de cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada debido a metástasis en el hígado, la biodisponibilidad de la Capecitabina y exposición a 5-FU puede aumentar comparado con pacientes sin insuficiencia hepática. No hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientets con insuficiencia renal: Basado en un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con insuficiencia renal leve a severa, no hay evidencia de un efecto en el clearance de creatinina en la farmacinética de la droga intácta y 5-FU. El clearance de creatinina mostró influir en la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% aumento en AUC cuando el clearance de creatinina disminuye en un 50%) y a FBAL (114% aumento en AUC cuando el clearance de creatinina disminuye en un 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Tercera edad: Basado en el análisis farmacocinético de la población, el cual incluyó pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó a 234 (46%) de pacientes de 65 o más, la edad no tiene influencia en la farmacocinética de 5'-DFUR y 5-FU. El AUC de FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en edad resulta en un 15% de aumento en el AUC de FBAL) Este aumento es probablemente debido a un cambio en la función renal.

Factors étnicos: Luego de la administración oral de 825 mg / m^2 de Capecitabina dos veces al día por 14 días, los pacientes Japoneses (n = 18) tenían alrededor de un 36% menos de C_{max} y 24% menos de AUC para Capecitabina que los pacientes Caucásicos (n = 22). Los pacientes Japoneses también tenían alrededor de 25% menos de Cmax y 34% menos de AUC para FBAL que los pacientes Caucásicos. La relevancia clínica de estas diferencias se desconoce. No hubo diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR, y 5-FU).

5.3 Información de seguridad pre-clínica

En estudios de toxicidad de dosis repetida, la administración oral de Capecitabina a monos cynomolugus y ratones produjo efectos tóxicos en los sistemas gastrointestinal, linfático y hematopoyetico, típico para fluoropiridinas. Estas toxicidades fueron reversibles. Se observó toxicidad dérmica, caracterizada por cambios degenerativos / regresivos con Capecitabina. La Capecitabina carece de toxicidades hepáticas y al SNC. La toxicidad cardiovascular (ej.: prolongación de intervalos PR y QT) fue detectable en los monos cynomolugus después de administración intravenosa (100 mg / kg) pero no después de dosis repetidas orales (1379 mg / m^2 / día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones no produjo evidencia de carcinogenicidad a causa de Capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Durante estudios de fertilidad estándares, la incapacidad de fertilidad se observó en ratones hembra que recibieron Capecitabina. Sin embargo, este efecto fue reversible después de un período libre de la droga. Adicionalmente, durante un estudio de 13 semanas, hubo cambios atróficos y degenerativos en los organos reproductivos de ratones machos, sin embargo estos efectos fueron reversibles después de un período libre de droga (ver sección 4.6).

En estudios de embriotoxicidad y teratogenicidad en ratones se observó aumento en la reabsorción fetal y teratogenicidad relacionadas con la dosis. En monos, se observó aborto y embrioletalidad a dosis altas, pero no hubo evidencia de teratogenicidad.

La Capecitabina no era mutagénica in vitro para bacterias (prueba de Ames) o células mamiferas (Hamster chino V79 / HPRT ensayo de mutación genética). Sin embargo, similar a otros nucleósidos análogos (es decir 5-FU), la Capecitabina era clastogénico en linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva ocurrió en el test de micronúcleo de la médula en ratones (*in vivo*).