

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Categor comprimidos recubiertos 150 mg

Categor comprimidos recubiertos 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Categor comprimidos recubiertos 150 mg

Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de capecitabina

Categor comprimidos recubiertos 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de capecitabina

Para el listado completo de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Categor está indicado para el tratamiento adyuvante de cáncer de colon etapa III (etapa C Duke), en pacientes quienes han sufrido resección completa del tumor primario.

Categor está indicado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.

Categor está indicado para tratamiento de primera línea de cáncer esofagogástrico avanzado o metastásico en combinación con epirubicina y oxaliplatino o cisplatino (ver sección 5.1).

Categor en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer mamario metastásico o localmente avanzado posterior a fracaso de la quimioterapia citotóxica, el tratamiento anterior debe haber incluido una antraciclina. Categor también está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastásico o localmente avanzado después del fracaso de taxanos y antraciclina o bien en aquellos en que no está indicada proseguir la terapia con antraciclina adicional.

4.2 Posología y método de administración

Categor sólo debe ser indicado por un médico calificado con experiencia en la utilización de agentes antineoplásicos. Se recomienda para todos los pacientes un monitoreo cuidadoso durante el primer ciclo de tratamiento. El tratamiento debe ser discontinuado si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. Los cálculos de dosis estándar y reducidas de acuerdo a la superficie corporal para las dosis iniciales de Categor de 1250 mg/m² y 1000 mg/m² se entregan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Monoterapia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**Cáncer de colon, colorrectal y de mama

Dado como monoterapia, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico o de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg / m² administrados dos veces al día (mañana y tarde, equivalente a 2500 mg/m² de dosis diaria total) durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III se recomienda durante un total de 6 meses.

Terapia de combinaciónCáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento combinado, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800-1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días o hasta 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra continuamente (ver sección 5.1). Para la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es de 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días combinado con irinotecán 200 mg/m² el día 1. La inclusión de bevacizumab en un régimen de combinación no tiene efecto sobre la dosis inicial de capecitabina. La premedicación para mantener una adecuada hidratación y anti-emesis de acuerdo con el resumen de las características del producto de cisplatino debe iniciarse antes de la administración de cisplatino para los pacientes que reciben la combinación de capecitabina más cisplatino. Se recomienda la premedicación con antieméticos de acuerdo con el resumen de las características del producto de oxaliplatino para los pacientes que reciben la combinación de capecitabina más oxaliplatino. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III se recomienda durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, combinado con docetaxel a 75 mg/m² con una dosis intravenosa de 1 hora de infusión cada 3 semanas. La premedicación con un corticosteroide oral tal como la dexametasona de acuerdo con el resumen de las características del producto de docetaxel debe iniciarse antes de la administración de docetaxel para los pacientes que reciben la combinación de capecitabina más docetaxel.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Categor Cálculos de Dosis

Tabla 1. Cálculos de dosis estándar y reducida de acuerdo a la superficie corporal para una dosis inicial de Categor de 1250 mg/m²

Nivel de dosis 1250 mg/m ² (2 veces al día)					
	Dosis completa	Cantidad de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada administración aplicada en la mañana y la noche)		Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
	1250 mg/m ²			950 mg/m ²	625 mg/m ²
1	Dosis por administración (mg)	150 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	2	3	1450	950
1.53-1.66	2000	-	4	1500	1000
1.67-1.78	2150	1	4	1650	1000
1.79-1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93-2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07-2.18	2650	1	5	2000	1300
≥2.19	2800	2	5	2150	1450

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Tabla 2. Cálculos de dosis estándar y reducida de acuerdo a la superficie corporal para una dosis inicial de Categor de 1000 mg/m²

Nivel de dosis 1000 mg/m ² (2 veces al día)					
	Dosis completa	Cantidad de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada administración aplicada en la mañana y la noche)		Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
	1000 mg/m ²			750 mg/m ²	500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27-1.38	1300	2	2	1000	600
1.39-1.52	1450	3	2	1100	750
1.53-1.66	1600	4	2	1200	800
1.67-1.78	1750	5	2	1300	800
1.79-1.92	1800	2	3	1400	900
1.93-2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07-2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

Aspectos generales

La toxicidad por administración de Categor se puede manejar con tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que la dosis ha sido reducida, no se debería aumentar con posterioridad. Para aquellas toxicidades que el médico tratante considera que probablemente no serán un riesgo grave o vital, como la alopecia, alteración del sabor, cambios en las uñas, el tratamiento se puede continuar a la misma dosis sin su disminución o interrupción. Los pacientes que toman Categor deben ser informados de la necesidad de interrumpir el tratamiento en forma inmediata si ocurre toxicidad moderada o severa. Las dosis de Categor omitidas por toxicidad no son reemplazadas. Las siguientes son las modificaciones de dosis recomendadas para toxicidad:

Tabla 3. Categor Esquema de Reducción de Dosis (Ciclo de 3 Semanas o Tratamiento Continuo)

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo terapéutico	Ajuste de dosis para ciclo/dosis siguiente (% de dosis inicial)
<i>Grado 1</i>	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis
<i>Grado 2</i>		
-1 ^a aparición		100%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

-2ª aparición	Interrumpir hasta resolver a grado 0-1	75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Discontinuar tratamiento a permanencia	No aplicable
Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta resolver a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Discontinuar tratamiento a permanencia	No aplicable
Grado 4		
-1ª aparición	Discontinuar a permanencia o Si el médico considera que es beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta resolver a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Discontinuar a permanencia	No aplicable

*De acuerdo al Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) Criterios de Toxicidad Comunes (versión 1) o los Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) del Programa de Evaluación de Terapias en Cáncer, Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, versión 4.0. Para síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

Hematología: Pacientes con conteo basal de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/L$ y/o conteo de trombocitos $<100 \times 10^9/L$ no deben ser tratados con Categor. Si las evaluaciones de laboratorio no programadas durante un ciclo terapéutico muestran que el conteo de neutrófilos cae por debajo de $1.0 \times 10^9/L$ o que el conteo de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, el tratamiento con Categor debe ser interrumpido.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Categor se utiliza como ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando Categor se utiliza por 3 semanas en combinación con otros agentes deben ser efectuadas de acuerdo a la Tabla 3 anterior para Categor y de acuerdo al resumen de características del producto correspondiente para los otros agentes.

Al inicio de un ciclo de tratamiento, si se indica retardo del tratamiento para Categor o el otro agente, entonces la administración de todos los agentes se debe retardar hasta que se cumplan los requerimientos para reiniciar todos los fármacos.

Durante un ciclo de tratamiento, para aquellas toxicidades consideradas por el médico tratante como no relacionadas con Categor, se debe continuar con Categor y la dosis del otro agente debe ser ajustada de acuerdo a la Información para Prescribir correspondiente.

Si el otro agente tiene que ser discontinuado a permanencia, el tratamiento con Categor puede ser retomado cuando se cumplen los requerimientos para reiniciar Categor.

Esta recomendación se aplica a todas las indicaciones y a todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Categor se usa continuamente en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando Categor se usa continuamente en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 para Categor y de acuerdo al resumen de características del producto que corresponda para el otro agente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Ajuste de dosis para poblaciones especiales:

Daño hepático: se dispone de información de eficacia y seguridad insuficiente en pacientes con daño hepático para proporcionar una recomendación sobre ajuste de dosis. No se dispone de información sobre daño hepático por cirrosis o hepatitis

Daño renal: Categor está contraindicado en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina menor a 30 ml/min [Cockcroft y Gault] a nivel basal). La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina de 30-50 ml/min a nivel basal) está aumentada en comparación con la población total. En pacientes con daño renal moderado a nivel basal, se recomienda una reducción de dosis al 75% para una dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con daño renal moderado a nivel basal, no se requiere reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina de 51-80 ml/min a nivel basal) no se recomienda ajustar la dosis inicial. Se recomienda un monitoreo cuidadoso y la pronta interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla un evento adverso grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento y el posterior ajuste de dosis tal cual se destaca en la Tabla 3 anterior. Si la depuración de creatinina calculada disminuye durante el tratamiento hasta un valor inferior a 30 ml/min, Categor debe ser discontinuado. Estas recomendaciones de ajuste de dosis para daño renal se aplican al uso como monoterapia y en asociación (ver también sección " Ancianos" a continuación).

Ancianos: Durante monoterapia con Categor, no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas grado 3 o 4 asociados al tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥60 años de edad en comparación con pacientes más jóvenes.

Cuando se utilizó Categor asociado a otros agentes, los pacientes ancianos (≥65 años) experimentaron más reacciones farmacológicas adversas grado 3 y 4, incluyendo las que llevaron a la discontinuación, comparado con pacientes de menor edad. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de pacientes ≥60 años de edad.

- *En combinación con docetaxel:* se observó una mayor incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 y reacciones adversas graves asociadas al tratamiento en pacientes mayores de 60 años de edad (ver sección 5.1). Para pacientes de 60 años o más, se recomienda disminuir la dosis inicial de Categor al 75% (950 mg/m² 2 veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥60 años de edad tratados con una dosis inicial reducida de Categor en combinación con docetaxel, la dosis de Categor se puede escalar con precaución hasta 1250 mg/m² 2 veces al día.

Población Pediátrica: No hay ningún uso relevante de capecitabina en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama

Método de administración: Vía oral. Los comprimidos de capecitabina deben tragarse enteros con agua dentro de los 30 minutos después de una comida.

Los comprimidos de Capecitabina no deben triturarse o cortarse.

4.3 Contraindicaciones

- Historia de reacciones graves e inesperadas a terapia con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina o alguno de los excipientes o fluorouracilo,
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4)
- Durante el embarazo y lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia severa,
- En pacientes con daño hepático severo,
- En pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina menor a 30 ml/min),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- Si existen contraindicaciones para alguno de los agentes en el régimen combinado, ese agente no debe ser utilizado.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Toxicidades limitadoras de dosis. Las toxicidades limitadoras de dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmar-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la discontinuación permanente de la terapia, aunque podría ser necesario suspender o disminuir las dosis.

Diarrea. Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente monitoreados y recibir reemplazo de líquidos y electrolitos en caso de deshidratación. Se podrían emplear tratamientos antidiarreicos estándar (como la loperamida). La diarrea grado 2 NCIC CTC se define como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, la diarrea grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción. La diarrea grado 4 es un incremento ≥ 10 deposiciones/día o diarrea con abundante sangre o bien la necesidad de soporte parenteral. Se debe aplicar reducción de dosis según necesidad (ver sección 4.2).

Deshidratación. La deshidratación debe ser prevenida o corregida al momento de su aparición. Pacientes con anorexia, astenia, náusea, vómitos o diarrea podrían deshidratarse con rapidez. La deshidratación puede causar falla renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida pre-existente o cuando Categor es administrado concomitantemente con productos nefrotóxicos. Falla renal aguda secundaria a la deshidratación puede ser potencialmente fatal. Si ocurre una deshidratación grado 2 (o mayor), el tratamiento con capecitabina debe ser interrumpido de inmediato y corregir la deshidratación. El tratamiento no debe ser reiniciado hasta que el paciente se vuelva a hidratar y las causas hayan sido corregidas o controladas. Se deben aplicar modificaciones de las dosis para eventos adversos precipitantes según necesidad (ver sección 4.2).

Síndrome mano-pie. Síndrome de 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 las manos y/o los pies y/o 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 las manos y/o los pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de su vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (grado 2 y superiores) puede llevar a la pérdida de huellas digitales que puede tener un impacto en la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después de un síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se aconseja el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico sintomático o secundario del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia de cisplatino.

Existe cierta evidencia de que el dexpanatenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie en pacientes tratados con capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

Cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad ha sido asociada a terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, disrritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos (incluyendo casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas podrían ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria. Las arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsión de punta y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía han sido informados en pacientes que reciben capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

Hipo o hipercalcemia. Se ha informado hipo o hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente (ver sección 4.8).

Enfermedad del sistema nervioso periférico o central. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso periférico o central, por ejemplo, metástasis cerebral o neuropatía (ver sección 4.8).

Diabetes mellitus o alteración de electrolitos. Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o alteración de electrolitos, ya que podrían verse agravados durante el tratamiento con capecitabina.

Anticoagulantes derivados de cumarina. En un estudio de interacción farmacológica con administración de warfarina en dosis única, hubo un aumento significativo en el AUC medio (+57%) de S-warfarina. Estos resultados indican una interacción debida probablemente a una inhibición por capecitabina sobre el sistema de la isoenzima 2C9 del citocromo P450. Los pacientes que reciben en forma simultánea capecitabina y terapia anticoagulante oral derivada de cumarina deben recibir monitoreo cercano de su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y ajustar la dosis de anticoagulante según corresponda (ver sección 4.5).

Daño hepático. En ausencia de datos de eficacia y seguridad en pacientes con daño hepático, el uso de capecitabina debe ser cuidadosamente monitoreado en pacientes con disfunción hepática leve a moderada, independiente de la presencia o ausencia de metástasis hepática. La administración de capecitabina debe ser interrumpida si ocurren elevaciones de bilirrubina asociadas al tratamiento >3.0 x ULN o elevaciones asociadas al tratamiento de aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2.5 x ULN. El tratamiento con capecitabina monoterapia puede ser retomado cuando la bilirrubina disminuye hasta ≤ 3.0 x ULN o bien las aminotransferasas hepáticas disminuyen a ≤ 2.5 x ULN.

Daño renal. La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 30-50 ml/min) aumenta en comparación con la población en general (ver sección 4.2 y 4.3).

Deficiencia de Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la velocidad del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen, por tanto, un mayor riesgo de toxicidad relacionada con fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD generalmente ocurre durante el primer ciclo de tratamiento o después del aumento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0.01-0.5% de los caucásicos).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un alto riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben ser tratados con capecitabina (ver sección 4.3).

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta al 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD tienen un mayor riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis inicial reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD debe considerarse como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, las dosis posteriores pueden aumentarse con un control cuidadoso.

Testeo para la deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas de fenotipo y / o genotipo antes del inicio del tratamiento con capecitabina a pesar de las incertidumbres con respecto a las metodologías óptimas de prueba previa al tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

Las pruebas previas al tratamiento para mutaciones raras del gen DPYD pueden identificar a los pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes de DPYD c.1905 + 1G> A [también conocido como DPYD * 2A], c.1679T> G [DPYD * 13], c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3 pueden causar una ausencia o reducción completa de la actividad enzimática DPD.

Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Se sabe 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) causan una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de DPD.

Se ha demostrado que los pacientes con ciertas variantes DPYD heterocigotas (incluidas las variantes c.1905+1G>A, c.1679T> G, c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3) tienen un mayor riesgo de toxicidad severa cuando se tratan con capecitabina.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1.1% para c.2846A> T, 2.6-6.3% para las variantes c.1236G> A / HapB3 y 0.07 a 0.1% para c.1679T> G.

Los datos sobre la frecuencia de estas variantes DPYD en otras poblaciones que no sean caucásicas son limitados. En la actualidad, las cuatro variantes de DPYD (c.1905 + 1G> A, c.1679T> G, c.2846A> T y c.1236G> A / HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de África (-Americanas) o Origen asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición de los niveles sanguíneos pre-terapéuticos del sustrato endógeno de DPD uracilo (U) en plasma.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento se asocian con un mayor riesgo de toxicidad. A pesar de las incertidumbres sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia de DPD completa y parcial, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng / ml y <150 ng / ml debe considerarse indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng / ml debe considerarse indicativo de una deficiencia completa de DPD y estar asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidina potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas: Los pacientes deben recibir cuidadoso monitoreo con respecto a complicaciones oftalmológicas tales como keratitis y desórdenes de la córnea, especialmente si tienen un historia anterior de desórdenes oculares. El tratamiento de desórdenes oculares debe ser iniciado en cuanto sea clínicamente adecuado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

Reacciones cutáneas graves: la capecitabina puede inducir la aparición de reacciones cutáneas tales como el síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica. La capecitabina debe ser permanentemente discontinuada en pacientes que experimentan reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Las tabletas de capecitabina no deben triturarse ni cortarse. En caso de exposición del paciente o del cuidador a comprimidos de capecitabina triturados o cortados, podrían producirse reacciones adversas al medicamento (ver sección 4.8).

Brivudina

Brivudina no debe administrarse concomitantemente con capecitabina. Se han informado casos fatales después de esta interacción farmacológica. Debe haber al menos un período de espera de 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina y el inicio de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede iniciarse 24 horas después de la última dosis de capecitabina. (Ver secciones 4.3 y 4.5). En caso de administración accidental de brivudina a pacientes tratados con capecitabina, se deben tomar medidas efectivas para reducir la toxicidad de la capecitabina. Se recomienda el ingreso inmediato al hospital. Todas las medidas deben iniciarse para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción sólo han sido realizados en adultos.

Interacción con otros productos medicinales

Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y fluoropirimidinas (p. Ej., Capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur), resultante de la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que conduce a una mayor toxicidad por fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse concomitantemente con capecitabina (ver secciones 4.3 y 4.4). Debe haber al menos un período de espera de 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina y el inicio de la terapia con capecitabina.

El tratamiento con brivudina puede iniciarse 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Sustratos del citocromo P-450 2C9:

Aparte de la warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en la sección 4.4.

Anticoagulantes derivados de la cumarina: parámetros de coagulación alterados y/o hemorragia han sido informados en pacientes que usan capecitabina en forma simultánea con anticoagulantes derivados de la cumarina como warfarina y fenprocumon. Estas reacciones ocurren dentro de varios días y hasta varios meses después de iniciada la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro de 1 mes después de suspender capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, después de una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de S-warfarina en un 57%, con un 91% de incremento en el valor INR. Dado que el metabolismo de R-warfarina no fue afectado, estos resultados indican que capecitabina regula a la baja la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto en las isoenzimas 1A2 y 3A4. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina en forma simultánea con capecitabina deben ser monitoreados regularmente para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (PT o INR) y ajustar la dosis de anticoagulante según corresponda.

Fenitoína: se han informado mayores concentraciones plasmáticas de fenitoína que llevan a síntomas de intoxicación por fenitoína en casos individuales durante el uso concomitante de capecitabina con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

fenitoína. Los pacientes que toman fenitoína en forma simultánea con capecitabina deben tener un monitoreo regular para detectar concentraciones plasmáticas de fenitoína aumentadas.

Ácido folínico/Ácido fólico: un estudio de asociaciones con capecitabina y ácido folínico indicó que el ácido folínico no tiene efecto mayor en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene efecto sobre la farmacodinámica de capecitabina y su toxicidad puede ser aumentada por el ácido folínico: la dosis tolerada máxima (MTD) de capecitabina sola utilizando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² al día, mientras que es solamente de 2000 mg/m² al día al combinar capecitabina con ácido folínico (30 mg vía oral 2 veces al día).

El aumento en la toxicidad puede ser relevante cuando se pasa de un régimen de 5-FU/LV a uno de capecitabina. Esto también puede ser relevante en el caso de suplementos de ácido fólico debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

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

Alopurinol: se han observado interacciones con alopurinol para 5-FU, con una posible disminución de la eficacia del 5-FU. El uso simultáneo de alopurinol con capecitabina debe ser evitado.

Interferón alfa: el MTD de capecitabina fue de 2000 mg/m² al día al combinarse con el interferón alfa-2a (3 MIU/m² al día), comparado con 3000 mg/m² al día al utilizar capecitabina sola.

Radioterapia: el MTD de capecitabina sola usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² al día, mientras que, al combinarse con radioterapia para cáncer rectal, el MTD de capecitabina es de 2000 mg/m² al día usando un esquema continuo o la administración diaria de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino: no hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, platino libre o platino total al administrar capecitabina asociada a oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab.

Bevacizumab: no hubo un efecto clínicamente significativo de bevacizumab sobre los parámetros farmacocinéticos de capecitabina o sus metabolitos en presencia de oxaliplatino.

Interacciones alimentarias: En todos los ensayos clínicos, se indicó a los pacientes administrar capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a una comida. Dado que los actuales datos de eficacia y seguridad se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. De esta forma disminuye la velocidad de absorción de capecitabina (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe recomendar a las mujeres fértiles evitar el embarazo mientras reciben tratamiento con capecitabina. Si la paciente queda embarazada mientras recibe capecitabina, se debe explicar el riesgo potencial para el feto. Se debe usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y por 6 meses después de la última dosis de capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

Según los hallazgos de toxicidad genética, los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas usando capecitabina. Sin embargo, se debe suponer que capecitabina podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad reproductiva en animales, la administración de capecitabina causó letalidad embrionaria y teratogenicidad. Estos resultados son efectos esperados de los derivados de fluoropirimidinas. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si capecitabina es excretada en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de la capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna humana. En ratones en período de lactancia se encontraron cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Como se desconoce el potencial de daño para el lactante, la lactancia debe ser discontinuada mientras se recibe tratamiento con capecitabina y durante 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

No existen datos sobre la capecitabina y su impacto en la fertilidad. Los estudios pivotaes incluyeron mujeres y hombres con potencial para concebir solo si estos aceptaban usar un método anticonceptivo aceptable para evitar el embarazo durante el tiempo de duración del estudio y por un periodo razonable de tiempo luego de éste.

En estudios animales se observaron efectos de los estudios en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

Categor tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Capecitabina podría causar mareo, fatiga y náuseas.

4.8 Efectos indeseables*Resumen del perfil de seguridad*

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en datos provenientes de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina como monoterapia o capecitabina asociada a distintos regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina monoterapia para poblaciones con cáncer mamario metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon como coadyuvante son comparables. Ver sección 5.1 para detalles sobre los estudios principales, incluyendo diseños y principales resultados de eficacia.

Las reacciones farmacológicas adversas (ADRs) asociadas al tratamiento informadas con mayor frecuencia o bien clínicamente relevantes son los trastornos gastrointestinales (especialmente la diarrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmar-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, mayor disfunción renal en personas con compromiso preexistente de la función renal y trombosis/embolismo.

Lista de reacciones adversas

Las Reacciones Adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionada con la administración de capecitabina se muestran en la lista 1 para capecitabina administrada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

como monoterapia y en la lista 2 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Los siguientes encabezados se utilizan para clasificar las RAM por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muy raro ($< 1 / 10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad.

Capecitabina Monoterapia:

La lista 1 contiene las ADRs asociadas al uso de capecitabina monoterapia en base al análisis combinado de datos de seguridad de los 3 principales estudios que incluyen a más de 1900 pacientes (estudios M66001, SO14695 y SO14796). Las ADRs son agregadas al grupo de frecuencia correspondiente de acuerdo a la incidencia total a partir del análisis combinado.

Lista 1: Resumen de ADS reportados en pacientes tratados con capecitabina como monoterapia

Infecciones e infestaciones

Comunes: Infección por herpes viral, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior

Poco común: Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, tonsilitis, faringitis, candidiasis oral, influenza, gastroenteritis, Infección por hongos, infección herpética, abscesos dental.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluidos quistes y pólipos)

Poco común: Lipoma

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Común: Neutropenia, anemia

Poco común: neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, incremento en Cociente Internacional Normalizado (INR)/tiempo de protrombina prolongado

Trastornos del sistema inmunológico

Poco común: Hipersensibilidad

Rara: Angioedema

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común: Anorexia

Común: Deshidratación, disminución de peso

Poco común: Diabetes, Hipocalcemia, desórdenes del apetito, desnutrición, hipertrigliceridemia

Trastornos psiquiátricos

Común: Insomnio, Depresión

Poco común: Estado de confusión, ataque de pánico, estado de ánimo deprimido, disminución en la libido

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza, letargo, mareo, parestesia, disgeusia

Poco Frecuente: Afasia, deterioro de la memoria, ataxia, síncope, trastornos del equilibrio, trastorno sensorial, neuropatía periférica

Muy Rara: Leucoencefalopatía tóxica

Trastornos visuales

Frecuente: Aumento en la lacrimación, conjuntivitis, irritación ocular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Poco Frecuente: Reducción de la agudeza visual, diplopía
Rara: Estenosis del ducto lacrimal, trastornos de la córnea, queratitis, queratitis puntiforme

Trastornos del oído y laberinto

Poco común: Vértigo, dolor de oído

Trastornos cardiacos

Poco Frecuente: Angina inestable, *angina pectoris*, isquemia/infarto del miocardio, fibrilación auricular, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones

Rara: Fibrilación ventricular, prolongación QT, *torsade de pointes*, bradicardia, vasoespasmo

Trastornos vasculares

Común: Tromboflebitis

Poco común: Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequias, hipotensión, rubores, enfriamiento periférico

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Común: Disnea, epistaxis, tos, rinorrea

Poco común: Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea inducida por esfuerzo

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal

Común: Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal

Poco común: obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en heces

Trastornos Hepatobiliares

Frecuente: Hiperbilirrubinemia, anormalidades en pruebas de función hepática

Poco Frecuente: ictericia

Rara: insuficiencia hepática, hepatitis colestásica

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy frecuente: síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar **

Frecuente: urticaria, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación de la piel, urticaria macular, descamación, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteraciones en las uñas

Poco Frecuente: Ampollas, úlceras cutáneas, erupción cutánea, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón de la cara, púrpura, síndrome de retirada de radiación

Rara: Lupus eritematoso cutáneo

Muy Rara: Reacciones graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Común: Dolor en extremidades, dolor de espalda, artralgia

Poco común: inflamación en articulaciones, dolor de huesos, dolor facial, rigidez músculo-esquelética, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco Frecuente: Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nocturia, aumento en creatinina en sangre

Trastornos del sistema reproductivo y mamario

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Poco común: hemorragia vaginal

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy común: Fatiga, astenia

Común: Pirexia, edema periférico, malestar, dolor en el pecho

Poco común: edema, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, rigidez, incremento en temperatura corporal

** En base a la experiencia post marketing el síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar persistente o grave puede llevar a la pérdida de las huellas digitales (ver sección 4.4)

Capecitabina en terapia de combinación:

La lista 2 a continuación muestra los ADR asociados con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones en base a los datos de seguridad en más de 3000 pacientes. Los ADR se añaden al grupo de frecuencia adecuado (Muy común o Común) de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos y solo cuando se observan **adicionalmente** a los observados con capecitabina como monoterapia u observados en una **mayor frecuencia** en comparación con los observados con capecitabina como monoterapia (ver lista 1). Los ADR poco comunes reportados para capecitabina en terapia de combinación son consistentes con los ADR reportados para capecitabina como monoterapia o reportados para monoterapia con el producto farmacéutico de combinación (en la literatura y/o el resumen de características del producto respectivas).

Algunos ADR son reacciones comúnmente observadas con el producto farmacéutico de combinación (como neuropatía sensorial periférica con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión observada con bevacizumab); sin embargo, no puede excluirse una exacerbación con la terapia con capecitabina.

Lista 2: Resumen de ADR reportados en pacientes tratados con capecitabina en terapia de combinación **adicionalmente** a los observados con monoterapia con capecitabina u observados en **un grupo de mayor frecuencia** en comparación con capecitabina como monoterapia

Infecciones e infestaciones

Común: Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, influenza, *Infección, herpes oral

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Muy común: *Neutropenia, *leucopenia, *anemia, *fiebre neutropénica, trombocitopenia

Común: Depresión de la médula ósea, *neutropenia febril

Trastornos del sistema inmunológico

Común: Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común: disminución del apetito

Común: hipokalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglicemia

Trastornos psiquiátricos

Común: desórdenes de sueño, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Muy Común: Parestesia, disestesia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, disgeusia, dolor de cabeza

Común: Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipostesia

Trastornos oculares

Muy común: Incremento en lagrimeo

Común: alteraciones visuales, ojo seco, dolor ocular, deterioro de la visión, visión borrosa

Trastornos del oído y laberinto

Común: Tinnitus, Hipoacusia

Trastornos cardiacos

Común: fibrilación auricular, isquemia/infarto cardiaco

Trastornos Vasculares

Muy común: edema en miembros inferiores, hipertensión, *embolia y trombosis

Común: Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, bochornos, flebitis

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy común: dolor de garganta, disestesia faríngea

Común: Hipo, dolor faringo-laríngeo, disfonía

Trastornos Gastrointestinales

Muy común: Estreñimiento, dispepsia

Común: hemorragia gastrointestinal superior, ulceración bucal, gastritis, distensión abdominal, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor abdominal inferior, disestesia oral, parestesia oral, hipostesia oral, malestar abdominal

Trastornos Hepatobiliares

Común: Función hepática anormal

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy común: Alopecia, alteraciones en las uñas

Común: Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudoración nocturna

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Muy común: Mialgia, artralgia, dolor en extremidades

Común: Dolor de mandíbula, espasmos musculares, trismos, debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Común: Hematuria, proteinuria, disminución en depuración de creatinina renal, disuria

Rara: Insuficiencia renal aguda como consecuencia de deshidratación

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy común: Pirexia, debilidad, *letargo, intolerancia a la temperatura

Común: Inflamación a las mucosas, dolor en extremidades, dolor, escalofríos, enfermedad similar a influenza, *fiebre, reacción relacionada con la infusión, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

Común: Contusión

+ Para cada término el conteo de frecuencia se basó en los ADR de todos los grados. Para términos marcados con "+", la frecuencia se basó en ADR de grado 3 y 4. Las ADR se añadieron de acuerdo con la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos de combinación.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mano-pie (HFS) (ver sección 4.4):

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² 2 veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se observó una frecuencia de 53% a 60% de HFS para todos los grados en ensayos con capecitabina monoterapia (incluyendo estudios de terapia coadyuvante en cáncer de colon, tratamiento de cáncer colorrectal metastásico y tratamiento de cáncer mamario) y una frecuencia de 63% en el grupo capecitabina/docetaxel para el tratamiento de cáncer mamario metastásico. Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² 2 veces al día en los días 1 a 14 cada 3 semanas, se observó una frecuencia de 22% a 30% de HFS para todos los grados en la terapia combinada con capecitabina.

Un meta análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina monoterapia o bien capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en indicaciones múltiples (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama) mostró que el HFS (todos los grados) ocurrió en 2066 pacientes (43%) después de una mediana de tiempo de 239 [IC 95% 201, 288] días después de iniciar el tratamiento con capecitabina. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables fueron estadística y significativamente asociadas a un aumento en el riesgo de desarrollar HFS: dosis inicial creciente de capecitabina (gramo), dosis acumulada decreciente de capecitabina (0.1*kg), intensidad de dosis relativa creciente en las primeras 6 semanas, duración creciente del tratamiento en estudio (semanas), edad creciente (en incrementos de 10 años), sexo femenino y un buen rendimiento ECOG a nivel basal (0 versus ≥1).

Diarrea (ver sección 4.4):

Capecitabina puede inducir la ocurrencia de diarrea, la cual se ha observado hasta en el 50% de los pacientes.

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables fueron estadística y significativamente asociadas a un mayor riesgo de desarrollar diarrea: dosis inicial creciente de capecitabina (gramo), duración creciente del tratamiento en estudio (semanas), edad creciente (en incrementos de 10 años) y sexo femenino. Las siguientes covariables fueron estadística y significativamente asociadas a un menor riesgo de desarrollar diarrea: dosis acumulada creciente de capecitabina (0.1*kg) e intensidad de dosis relativa creciente en las primeras 6 semanas.

Cardiotoxicidad (ver sección 4.4):

Además de las ADRs descritas en las Listas 1 y 2, las siguientes ADRs con una incidencia menor al 0.1% se asociaron al uso de capecitabina monoterapia, en base a un análisis combinado de datos de seguridad clínica provenientes de 7 ensayos clínicos que incluyeron 949 pacientes (2 ensayos clínicos fase III y 5 fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer mamario metastásico): cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y extrasístole ventricular.

Encefalopatía:

Además de las ADRs descritas en las Listas 1 y 2, y en base al análisis combinado anterior de datos de seguridad clínica provenientes de 7 ensayos clínicos, la encefalopatía también se asoció al uso de capecitabina monoterapia, con una incidencia menor al 0.1%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg***Exposición a tabletas de capecitabina trituradas o cortadas:*

En el caso de exposición a tabletas de capecitabina trituradas o cortadas, se han informado las siguientes reacciones adversas a medicamentos: irritación ocular, hinchazón de los ojos, erupción cutánea, dolor de cabeza, parestesia, diarrea, náuseas, irritación gástrica y vómitos.

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o cortados:

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o cortados, se han informado las siguientes reacciones adversas al fármaco: irritación ocular, hinchazón ocular, erupción cutánea, dolor de cabeza, parestesia, diarrea, náuseas, irritación gástrica y vómitos.

*d. Poblaciones especiales**Adultos Mayores (ver sección 4.2):*

Un análisis de datos de seguridad en pacientes ≥ 60 años de edad tratados con capecitabina monoterapia y un análisis de pacientes tratados con capecitabina más docetaxel combinados mostraron un incremento en la incidencia de reacciones adversas grado 3 y 4 asociadas al tratamiento y reacciones adversas graves asociadas al tratamiento en comparación con pacientes <60 años de edad. Los pacientes ≥ 60 años de edad tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron además discontinuaciones tempranas del tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con pacientes <60 años de edad.

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, el incremento de la edad (en aumentos de 10 años) se asoció estadística y significativamente a un mayor riesgo de desarrollar HFS y diarrea, y a un menor riesgo de desarrollar neutropenia.

Sexo

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, el sexo femenino se asoció estadística y significativamente a un mayor riesgo de desarrollar HFS y diarrea, y a un menor riesgo de desarrollar neutropenia.

Pacientes con daño renal (ver sección 4.2, 4.4 y 5.2):

Un análisis de datos de seguridad en pacientes tratados con capecitabina monoterapia (cáncer colorrectal) con daño renal basal mostró un aumento en la incidencia de reacciones adversas grado 3 y 4 asociadas al tratamiento en comparación con pacientes con una función renal normal (36% en pacientes sin daño renal $n=268$, vs. 41% en daño leve $n=257$ and 54% $n=59$, en daño moderado respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal con daño moderado muestran un mayor porcentaje de reducción de dosis (44%) vs. 33% y 32% en pacientes con daño renal leve o ausente y un incremento en las discontinuaciones tempranas del tratamiento (21% de discontinuaciones durante los primeros 2 ciclos) vs. 5% y 8% en pacientes con daño renal leve o ausente.

4.9 Sobredosis

Las manifestaciones de sobredosis aguda incluyen náusea, vómitos, diarrea, mucositis, irritación y hemorragia gastrointestinal y depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir intervenciones médicas terapéuticas y de soporte personalizadas dirigidas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, citostáticos (antimetabolitos), análogos de la pirimidina
Código ATC: L01BC06

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que actúa como un precursor por vía oral del grupo citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). Capecitabina es activada mediante varias etapas enzimáticas (ver sección 5.2). La enzima involucrada en la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPase), se encuentra en tejidos tumorales pero también en tejidos normales, aunque por lo general a niveles menores. En modelos de xenoinjerto de cáncer humano, capecitabina demostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, que podría estar relacionado con la regulación al alza de la timidina fosforilasa por docetaxel.

Existe evidencia de que el metabolismo del 5-FU en la vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico al ácido timidílico, interfiriendo de esa forma con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también lleva a la inhibición del ARN y la síntesis de proteínas. Dado que el ADN y el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 5-FU podría ser crear una deficiencia de timidina que provoca el crecimiento desequilibrado y la muerte de la célula. Los efectos de la carencia de ADN y ARN son más pronunciados en aquellas células que proliferan con mayor rapidez y metabolizan 5-FU a una mayor velocidad.

Cáncer de colon y colorrectal:

Monoterapia con capecitabina en terapia coadyuvante de cáncer de colon

Datos de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de colon fase III (Duke C) respaldan el uso de capecitabina para tratamiento coadyuvante de pacientes con cáncer de colon (estudio XACT; M66001). En este ensayo, 1987 pacientes fueron distribuidos al azar para tratamiento con capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana y administrado como ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o bien 5-FU y leucovorin (régimen Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorin IV seguido por 425 mg/m² bolo IV de 5-FU, en los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV IV en sobrevida libre de enfermedad en la población conforme al protocolo (cociente de riesgo 0.92; IC 95% 0.80-1.06). En la población aleatorizada total, las pruebas para detectar diferencia de capecitabina vs. 5-FU/LV en sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad mostraron cocientes de riesgo de 0.88 (IC 95% 0.77 – 1.01; p = 0.068) y 0.86 (IC 95% 0.74 – 1.01; p = 0.060), respectivamente. La mediana de seguimiento al momento del análisis fue de 6.9 años. En un análisis Cox multivariable y preplanificado, se demostró la superioridad de capecitabina comparada con 5-FU/LV en bolo. Los siguientes factores fueron pre especificados en el plan de análisis estadístico para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía a la aleatorización, sexo, niveles CEA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

en la línea basal, nódulos linfáticos a nivel basal y país. En la población aleatorizada total, capecitabina mostró ser superior a 5-FU/LV para sobrevida libre de enfermedad (cociente de riesgo 0.849; IC 95% 0.739 - 0.976; $p = 0.0212$), al igual que para sobrevida total (cociente de riesgo 0.828; IC 95% 0.705 - 0.971; $p = 0.0203$).

Terapia combinada en tratamiento coadyuvante de cáncer de colon

Datos de un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de colon fase III (Dukes C) respaldan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento coadyuvante de pacientes con cáncer de colon (estudio NO16968). En este ensayo, 944 pacientes fueron distribuidos al azar a ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1000 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² infusión intravenosa durante 2 horas el día 1 cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados a 5-FU y leucovorin en bolo. En el análisis primario para DFS en la población ITT, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0.80, IC 95% =[0.69; 0.93]; $p=0.0045$). El porcentaje DFS a 3 años fue 71% para XELOX versus 67% para 5-FU/LV. El análisis de la variable secundaria de RFS respalda estos resultados, con un HR de 0.78 (IC 95% =[0.67; 0.92]; $p=0.0024$) para XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia un OS superior, con un HR de 0.87 (IC 95% =[0.72; 1.05]; $p=0.1486$) lo cual se traduce en un 13% de reducción en el riesgo de muerte. El porcentaje OS a 5 años fue de 78% para XELOX versus 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia se basan en una mediana de tiempo de observación de 59 meses para OS y 57 meses para DFS. El porcentaje de discontinuación debido a eventos adversos fue mayor en el grupo de terapia combinada XELOX (21%) en comparación con el del grupo 5-FU/LV monoterapia (9%) en la población ITT.

Monoterapia con capecitabina en cáncer colorrectal metastásico

Datos de 2 ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados de diseño idéntico (SO14695; SO14796) respaldan el uso de capecitabina para tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, 603 pacientes fueron distribuidos al azar a tratamiento con capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día por 2 semanas, seguido por un período de descanso de una semana y administrado como ciclos de 3 semanas). 604 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con 5-FU y leucovorin (régimen Mayo: 20 mg/m² leucovorin IV seguido por 425 mg/m² IV bolo 5-FU, en los días 1 a 5, cada 28 días). Los porcentajes de respuesta objetiva totales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron 25.7% (capecitabina) vs. 16.7% (régimen Mayo); $p < 0.0002$. La mediana de tiempo para progresión fue de 140 días (capecitabina) vs. 144 días (régimen Mayo). La mediana de sobrevida fue de 392 días (capecitabina) vs. 391 días (régimen Mayo). En la actualidad no se dispone de datos comparativos sobre capecitabina monoterapia en cáncer colorrectal comparado con regímenes asociados de primera línea.

Terapia combinada en tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico

Datos provenientes de un estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (NO16966) respaldan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o bien asociado a oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El estudio contenía 2 partes: una parte inicial de 2 grupos en la cual 634 pacientes fueron aleatorizados a 2 grupos terapéuticos distintos, incluyendo XELOX o FOLFOX-4, y una parte factorial 2x2 posterior en la cual 1401 pacientes fueron aleatorizados a 4 grupos terapéuticos distintos, incluyendo XELOX más placebo, FOLFOX-4 más placebo, XELOX más bevacizumab y FOLFOX-4 más bevacizumab. Ver la Tabla 4 para los regímenes terapéuticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Tabla 4. Regímenes terapéuticos en el estudio NO16966 (mCRC)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4 ó FOLFOX-4 Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 hr 200	Oxaliplatino el día 1, cada 2 semanas
	Leucovorin	mg/m ² IV 2 hr	Leucovorin los días 1 y 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV bolo, seguido por 600 mg/ m ² IV 22 hr	5-fluorouracilo IV bolo/infusión, los días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX ó XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 hr	Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido por descanso de 1 semana)
	Placebo Bevacizumab	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: inyección en bolo IV inmediatamente después de leucovorina			

La no inferioridad de los grupos conteniendo XELOX en comparación con los grupos conteniendo FOLFOX-4 en la comparación total fue demostrada en términos de sobrevida libre de progresión en la población de pacientes elegibles y la población con intención de tratar (ver Tabla 7). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de sobrevida total (ver Tabla 7). Una comparación de XELOX más bevacizumab vs. FOLFOX-4 más bevacizumab fue un análisis exploratorio preespecificado. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX más bevacizumab fue similar comparado a FOLFOX-4 más bevacizumab en términos de sobrevida libre de progresión (cociente de riesgo 1.01; IC 97.5% 0.84 - 1.22]. La mediana de seguimiento al momento de los análisis primarios en la población con intención de tratar fue de 1.5 años; los datos de los análisis después de 1 año de seguimiento adicional también se incluyen en la Tabla 5. Sin embargo, el análisis PFS con tratamiento no confirmó los resultados del PFS general y el análisis OS: el cociente de riesgo de XELOX vs. FOLFOX-4 fue de 1.24, con IC 97.5% 1.07 - 1.44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas terapéuticos y el momento de las evaluaciones tumorales impactan en el análisis PFS con tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa para este resultado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

Tabla 5. Principales resultados 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	Mediana Tiempo para Evento (Días)		HR (IC 97.5%)
Parámetro: Sobrevida Libre de Progresión			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parámetro: Sobrevida Total			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
1 AÑO DE SEGUIMIENTO ADICIONAL			
Población	Mediana Tiempo para Evento		HR (IC 97.5%)
Parámetro: Sobrevida Libre de Progresión			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parámetro: Sobrevida			
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 con intención de tratar

Datos de un estudio fase III controlado y aleatorizado (CAIRO) respaldan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea un tratamiento secuencial (n= 410) o tratamiento combinado (n= 410). El tratamiento secuencial consistió en un tratamiento de primera línea con capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día por 14 días), irinotecan de segunda línea (350 mg/m² el día 1) y una combinación de capecitabina de tercera línea (1000 mg/m² 2 veces al día por 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). El tratamiento combinado consistió en un tratamiento de primera línea de capecitabina (1000 mg/m² 2 veces al día por 14 días) combinado con irinotecan (250 mg/m² el día 1) (XELIRI) y capecitabina en segunda línea (1000 mg/m² 2 veces al día por 14 días) más oxaliplatino (130 mg/m² el día 1). Todos los ciclos terapéuticos fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento de primera línea, la mediana de sobrevida libre de progresión en la población con intención de tratar fue de 5.8 meses (IC 95% 5.1 - 6.2 meses) para capecitabina monoterapia y 7.8 meses (IC 95% 7.0 - 8.3 meses; p= 0.0002) para XELIRI.

Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y capecitabina de primera línea, respectivamente).

El XELIRI se ha comparado con 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes XELIRI incluyeron capecitabina 1000 mg / m² dos veces al día en los días 1 a 14 de un ciclo de tres semanas combinado con irinotecan 250 mg / m² día 1. En el estudio más grande (BICC-C), los pacientes fueron asignados al azar a recibir FOLFIRI de etiqueta abierta (n = 144), bolo 5-FU (n = 145) o XELIRI (n = 141) y además fueron asignados al azar para recibir Ya sea un tratamiento doble ciego con celecoxib o un placebo. La PFS mediana fue de 7,6

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

meses para FOLFIRI, de 5,9 meses para mFL (p = 0,004) para la comparación con FOLFIRI) y de 5,8 meses para XELIRI (p = 0,015). Mediana OS fue de 23,1 meses para FOLFIRI, 17,6 meses para mFL (p = 0,09), y 18,9 meses para XELIRI (p = 0,27). Los pacientes tratados con XELIRI experimentaron toxicidad gastrointestinal excesiva en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% para XELIRI y FOLFIRI, respectivamente).

En el estudio EORTC, los pacientes fueron asignados al azar a recibir FOLFIRI abierto (n = 41) o XELIRI (n = 44) con asignación al azar adicional a un tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. Los tiempos medianos de PFS y supervivencia global (OS) fueron más cortos para XELIRI versus FOLFIRI (PFS 5,9 frente a 9,6 meses y OS 14,8 frente a 19,9 meses), además de que se informaron tasas excesivas de diarrea en pacientes tratados con XELIRI (41% XELIRI, 5,1% de FOLFIRI).

En el estudio publicado por Skof et al, los pacientes fueron asignados al azar a recibir FOLFIRI o XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el XELIRI y del 48% en el brazo FOLFIRI (p = 0,76). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes en el XELIRI y el 26% de los pacientes del brazo FOLFIRI no tenían evidencia de la enfermedad (p = 0,56). La toxicidad fue similar entre los tratamientos con la excepción de neutropenia reportada más comúnmente en pacientes tratados con FOLFIRI.

Montagnani et al utilizaron los resultados de los tres estudios anteriores para proporcionar un análisis general de los estudios aleatorios que comparaban los regímenes de tratamiento con FOLFIRI y XELIRI en el tratamiento de la mCRC. Una reducción significativa en el riesgo de progresión se asoció con FOLFIRI (HR, 0,76; IC del 95%: 0,62-0,95; P < 0,01), debido en parte a la baja tolerancia a los regímenes XELIRI utilizados.

Los datos de un estudio clínico aleatorizado (Souglakos et al, 2012) comparando FOLFIRI + bevacizumab con XELIRI + bevacizumab no mostraron diferencias significativas en PFS u OS entre los tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (Arm-A, n = 167) o XELIRI más bevacizumab (Arm-B, n-166). Para el Brazo B, el régimen de XELIRI utilizó capecitabina 1000 mg / m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg / m² el día 1. La mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 10,0 y 8,9 meses; P = 0,64, supervivencia global 25,7 y 27,5 meses; P = 0,55 y tasas de respuesta 45,5 y 39,8%; P = 0,32 para FOLFIRI-Bev y XELIRI-Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab informaron una incidencia significativamente mayor de diarrea, neutropenia febril y reacciones cutáneas mano-pie que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un aumento significativo de los retrasos en el tratamiento, las reducciones de dosis y las suspensiones del tratamiento.

Datos de un análisis parcial de un estudio multicéntrico de fase II, aleatorizado y controlado (AIO KRK 0604) respaldan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 800 mg/m² por 2 semanas cada 3 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 120 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con capecitabina combinada con irinotecan (XELIRI) y bevacizumab: capecitabina (800 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 7 días), irinotecan (200 mg/m² como infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg como infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas, seguido por un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² como infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg como infusión de 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas). Luego de un seguimiento de la población del estudio con una duración media de 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las siguientes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg
Tabla 6 Principales resultados de eficacia del estudio AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: n=127)	XELIRI modificada + bevacizumab (ITT: n=120)	Cociente de riesgo 95% IC Valor P
Supervivencia libre de progresión luego de 6 meses			
ITT	76%	84%	-
95% IC	69 - 84%	77 - 90%	
Supervivencia libre de progresión media			
ITT	10,4 meses	12,1 meses	0,93
95% IC	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
Supervivencia general media			
ITT	24,4 meses	25,5 meses	0,90
95% IC	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

Terapia combinada en tratamiento de segunda línea de cáncer colorrectal metastásico

Datos de un estudio clínico fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado (NO16967) respaldan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea de cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que han recibido tratamiento previo con irinotecan en combinación con una fluoropirimidina como terapia de primera línea fueron aleatorizados a tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin adición de placebo o bevacizumab), consultar la Tabla 6. XELOX demostró ser no inferior a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión en la población conforme al protocolo y la población con intención de tratar (ver Tabla 8). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia total (ver Tabla 8). La mediana de seguimiento al momento de los análisis primarios en la población con intención de tratar fue de 2.1 años; los datos de los análisis posteriores a 6 meses adicionales de seguimiento también se incluyen en la Tabla 7.

Tabla 7. Principales resultados 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	Mediana tiempo para evento (Días)		HR (IC 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parámetro: Supervivencia total			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
6 MESES ADICIONALES DE SEGUIMIENTO			
Población	Mediana tiempo para evento (Días)		HR (IC 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parámetro: Supervivencia total			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg
CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

*PPP= población conforme al protocolo; **ITT= población con intención de tratar

Cáncer gástrico avanzado:

Datos de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan el uso de capecitabina para el tratamiento de primera línea de cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, 160 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con capecitabina (1000 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² como infusión de 2 horas cada 3 semanas). Un total de 156 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con 5-FU (800 mg/m² al día, infusión continua los días 1 a 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² como 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 sobrevida libre de progresión en el análisis conforme al protocolo (cociente de riesgo 0.81; IC 95% 0.63 -1.04). La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 5.6 meses (capecitabina + cisplatino) versus 5.0 meses (5-FU + cisplatino). El cociente de riesgo para la duración de la sobrevida (sobrevida total) fue similar al cociente de riesgo para la sobrevida libre de progresión (cociente de riesgo 0.85; IC 95% 0.64 -1.13). La duración mediana de la sobrevida fue de 10.5 meses (capecitabina + cisplatino) versus 9.3 meses (5-FU + cisplatino).

Datos de un estudio de fase III multicéntrico y aleatorizado que comparó capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan 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 grupos:

- ECF: epirrubicina (50 mg/ m² como bolo el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² diarios administrados como infusión continua mediante una línea central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y capecitabina (625 mg/m² 2 veces al día en forma continua).
- EOF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² diarios administrados por infusión continua mediante una línea central).
- EOX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y capecitabina (625 mg/m² 2 veces al día en forma continua).

Los análisis de eficacia primaria en la población conforme al protocolo demostraron no inferioridad en sobrevida total para regímenes con capecitabina vs. regímenes con 5-FU (cociente de riesgo 0.86; IC 95% 0.8-0.99) y para regímenes a base de oxaliplatino vs. cisplatino (cociente de riesgo 0.92; IC 95% 0.80-1.1). La mediana de sobrevida total fue de 10.9 meses en regímenes con capecitabina y 9.6 meses en regímenes con 5-FU. La mediana de sobrevida total fue de 10.0 meses en regímenes con cisplatino y 10.4 meses en regímenes con oxaliplatino.

Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado. Estudios con capecitabina monoterapia indican que capecitabina tiene actividad en cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis

Un meta análisis de cinco ensayos clínicos (estudios SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) apoya el reemplazo de 5-FU por capecitabina tanto como monoterapia o tratamiento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis agrupado incluye a 3097 pacientes tratados con regímenes con contenido de capecitabina y 3074 pacientes tratados con regímenes con contenido de 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia general fue de 703 días (95% IC: 671; 745) en pacientes tratados con regímenes con contenido de capecitabina y 683 días (95% IC: 646; 715) en pacientes tratados con regímenes con contenido de 5-FU. El cociente de riesgo para la supervivencia general fue de 0.94 (95% IC: 0.89; 1.00, $p=0.0489$) indicando que los regímenes con contenido de capecitabina son no inferiores a los regímenes con contenido de 5-FU.

Cáncer de mama:*Terapia combinada con capecitabina y docetaxel en cáncer mamario metastásico o localmente avanzado*

Datos de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase III respaldan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastásico o localmente avanzado después del fracaso de quimioterapia citotóxica, incluyendo una antraciclina. En este ensayo, 255 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana y docetaxel 75 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). 256 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La sobrevida fue superior en el grupo con la asociación capecitabina+ docetaxel ($p=0.0126$). La sobrevida mediana fue de 442 días (capecitabina+ docetaxel) vs. 352 días (docetaxel solo). Los porcentajes objetivos totales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron 41.6% (capecitabina + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel solo); $p=0.0058$. El tiempo hasta enfermedad progresiva fue superior en el brazo con la asociación capecitabina+ docetaxel ($p<0.0001$). La mediana de tiempo para progresión fue de 186 días (capecitabina + docetaxel) vs. 128 días (docetaxel solo).

Monoterapia con capecitabina después del fracaso de taxanos, quimioterapia conteniendo antraciclina y para quienes no está indicada la terapia con antraciclina

Datos provenientes de 2 ensayos clínicos multicéntricos de fase II respaldan el uso de capecitabina monoterapia para el tratamiento de pacientes después del fracaso de taxanos y un régimen de quimioterapia conteniendo antraciclina, o bien para quienes la terapia con antraciclina adicional no está indicada. En estos ensayos, un total de 236 pacientes fueron tratados con capecitabina (1250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas o más seguido por un período de descanso de 1 semana). Los porcentajes de respuesta objetiva total (evaluación del investigador) fueron de 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 93 y 98 días. La sobrevida mediana fue de 384 y 373 días.

Indicaciones totales:

Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina monoterapia o capecitabina asociada a diferentes regímenes de quimioterapia en indicaciones múltiples (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mamario), mostró que los pacientes con capecitabina que desarrollaron síndrome mano-pie (HFS) tuvieron una mayor sobrevida total comparado con pacientes que no desarrollaron HFS: mediana de sobrevida total de 1100 días (IC 95% 1007; 1200) vs 691 días (IC 95% 638; 754) con un cociente de riesgo de 0.61 (IC 95% 0.56; 0.66).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina ha sido evaluada respecto a un rango de dosis de 502 - 3514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos en los días 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU fue un 30% -35%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

mayor el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU más que la proporcionalidad de dosis debido a la farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción: después de la administración oral, capecitabina es absorbida en forma rápida y extensa, seguido por una amplia conversión a los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos disminuye el porcentaje de absorción de capecitabina, pero sólo se traduce en un efecto menor en el AUC de 5'-DFUR, y en el AUC del metabolito posterior 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² el día 14 con una administración posterior a la ingesta de alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (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 las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fueron 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores AUC_{0-∞} en µg·h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Unión a proteínas: estudios en plasma humano in vitro han establecido que capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU se unen un 54%, 10%, 62% y 10% a proteínas, principalmente a albúmina.

Biotransformación: capecitabina es metabolizada primero por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, el cual es luego convertido a 5'-DFUR por la citidina desaminasa, localizada principalmente en el hígado y tejidos tumorales. A continuación ocurre la activación catalítica adicional de 5'-DFUR por la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas involucradas en la activación catalítica se encuentran en tejidos tumorales pero también en tejidos normales, aunque habitualmente a niveles menores. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU lleva a mayores concentraciones dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU parece ocurrir en gran parte en las células estromales tumorales. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la proporción de concentración de 5-FU en tumores colorrectales respecto a tejidos adyacentes fue de 3.2 (variación de 0.9 a 8.0). La proporción de concentración de 5-FU en tumor respecto a plasma fue de 21.4 (variación de 3.9 a 59.9, n=8), mientras que la proporción en tejidos sanos respecto a plasma fue de 8.9 (variación de 3.0 a 25.8, n=8). Se midió la actividad de la timidina fosforilasa y resultó ser 4 veces mayor en tumor colorrectal primario que en tejido normal adyacente. De acuerdo a estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa parece estar en gran parte localizada en las células estromales tumorales.

El 5-FU vuelve a ser catabolizado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a la molécula mucho menos tóxica dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂). La dihidropirimidina descompone el anillo de pirimidina para obtener el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa degrada el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada en la orina. La actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la etapa limitadora de velocidad. La deficiencia de DPD puede llevar a una mayor toxicidad de 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 fueron 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Capecitabina y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina; el 95.5% de la dosis de capecitabina administrada es recuperada en la orina. La excreción fecal es mínima (2.6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, el cual representa el 57% de la dosis administrada. Cerca del 3% de la dosis administrada es excretada en la orina como fármaco inalterado.

Terapia combinada: estudios de fase I que evaluaron el efecto de capecitabina en la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa no mostraron un efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC) y tampoco de docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética de 5'-DFUR.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg****CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg**

Farmacocinética en poblaciones especiales: Se realizó un análisis farmacocinético de poblaciones después de tratamiento con capecitabina en 505 pacientes con cáncer colorrectal a la dosis de 1250 mg/m² 2 veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepática a nivel basal, escala de rendimiento de Karnofsky, bilirrubina total, albúmina en suero, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con daño hepático debido a metástasis hepática: De acuerdo a un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con daño hepático leve a moderado debido a metástasis hepática, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU podrían aumentar respecto a pacientes sin daño hepático. No existen datos farmacocinéticos sobre pacientes con daño hepático severo.

Pacientes con daño renal: En base a un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con daño renal leve a severo, no existe evidencia de algún efecto sobre la depuración de creatinina en la farmacocinética del fármaco intacto y 5-FU. Se encontró que la depuración de creatinina influye en la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de aumento de AUC cuando la depuración de creatinina disminuye en un 50%) y a FBAL (114% de aumento en el AUC cuando la depuración de creatinina disminuye en un 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Adultos Mayores: En base al análisis farmacocinético poblacional, que incluyó pacientes con un amplio rango de edad (27 a 86 años) e incluyó 234 pacientes (46%) de 65 años en adelante, la edad no influye en la farmacocinética de 5'-DFUR y 5-FU. El AUC de FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad lleva a un 15% de aumento en el AUC de FBAL). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos: Después de la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina 2 veces al día por 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron un C_{max} 36% menor y un AUC 24% menor para capecitabina respecto a pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron además un C_{max} 25% menor y un AUC 34% menor para FBAL que los pacientes caucásicos. La relevancia clínica de estas diferencias es desconocida. No hubo diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFUR y 5-FU).

5.3 Datos de seguridad preclínicos

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, la administración oral diaria de capecitabina a monos cinomolgos y ratones causó efectos tóxicos a nivel de sistema gastrointestinal, linfático y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estas toxicidades fueron reversibles. Se observó toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos, con capecitabina. Capecitabina estuvo desprovista de toxicidad hepática y sobre el SNC. La toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de intervalo PR y QT) fue detectable en monos cinomolgos después de la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no después de dosificación oral repetida (1379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones no arrojó evidencia de carcinogenicidad por capecitabina.

Durante estudios de fertilidad estándar, se observó alteración de la fertilidad en ratones hembras que recibieron capecitabina; sin embargo, este efecto fue reversible después de un período libre de fármaco. Además, durante un estudio de 13 semanas, ocurrieron cambios degenerativos y atróficos en órganos reproductivos de ratones machos; sin embargo estos efectos fueron reversibles después de un período libre de fármaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 150 mg

CATEGOR Comprimidos Recubiertos 500 mg

En estudios de teratogenicidad y toxicidad embrionaria en ratones, se observaron incrementos dosis dependientes en resorción fetal y teratogenicidad. En monos se observó aborto y letalidad embrionaria en dosis elevadas, pero no hubo evidencia de teratogenicidad.

Capecitabina no fue mutagénica in vitro para bacterias (prueba Ames) o células de mamíferos (ensayo de mutaciones genéticas en hamster chino V79/HPRT). Sin embargo, en forma similar a otros análogos de nucleósido (es decir, 5-FU), capecitabina fue clastogénica en linfocitos humanos (in vitro) y hubo una tendencia positiva en ensayos de micronúcleos de médula ósea de ratón (in vivo).

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Listado de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Periodo de eficacia

Ver fecha de expira indicada en el envase.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C.

Mantener fuera de la vista y alcance de los niños

Para mayor información dirigirse al área medica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Aprobado por Res. 19107 de 27-jul-2021