

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XELODA®

Capecitabina

Categoría

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

Citostático

1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos: 150 mg y 500 mg.

1.3 Vía de administración

Vía Oral

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: capecitabina.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, lactosa anhidra, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro roja y agua purificada.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de mama:

Xeloda en asociación con docetaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento anterior debe haber incluido una antraciclina.

En monoterapia, Xeloda está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico cuando haya fracasado la quimioterapia con taxanos y antraciclinas o cuando no esté indicado proseguir el tratamiento con antraciclinas.

Carcinoma colorrectal:

Xeloda está indicado como tratamiento adyuvante del cáncer de colon etapa III (etapa C de Dukes) en pacientes quienes han sufrido resección completa del tumor primario.

Xeloda está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Carcinoma esofagogástrico:

Febrero 2016 (CDS 14.0)

Aprobación ISP según Res. RW N° 11282/16 (31 de Mayo de 2016) y N° 16015/16 (02 Agosto 2016)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Xeloda está indicado como tratamiento de primera línea del cáncer esofagogástrico avanzado o metastásico, en asociación con epirubicina y oxaliplatino o cisplatino.

Cáncer gástrico:

Xeloda en combinación con oxaliplatino está indicado como tratamiento adyuvante de pacientes luego de la resección completa de adenocarcinoma gástrico en etapa II y III

2.2 Posología y forma de administración

Dosis habitual

Los comprimidos de Xeloda deben ingerirse enteros, con agua, en los 30 minutos siguientes a una comida.

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Xeloda en monoterapia es de 1.250 mg/m² 2 veces al día (mañana y noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración.

Tratamiento de combinación

Cáncer de mama

En asociación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Xeloda en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico es de 1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración; la dosis de docetaxel es de 75 mg/m² en infusión intravenosa (i.v.) de 1 hora, cada 3 semanas.

De acuerdo con la información sobre el docetaxel, los pacientes tratados con Xeloda junto con docetaxel deben recibir premedicación antes de administrar el docetaxel.

Cáncer de colon, colorrectal, gástrico y esofagogástrico

En el tratamiento de combinación (excepto con el irinotecán), la dosis inicial recomendada de Xeloda es de 800-1.000 mg/m² administrados 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación un periodo de 7 días sin administración, o de 625 mg/m² 2 veces al día si la administración es continua (v. 3.1.2 *Estudios clínicos/Eficacia*, para obtener más información).

En lo que respecta a la combinación con irinotecán (XELIRI), la dosis inicial recomendada de Xeloda es de 800 mg/m² administrados 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación un periodo de 7 días sin administración, en combinación con irinotecán en dosis de 200 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 3 semanas (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia* para obtener más información).

La inclusión del bevacizumab en un régimen de combinación no tiene efecto en la dosis inicial de Xeloda. En los pacientes con cáncer de colon en estadio III se recomienda el tratamiento adyuvante durante un total de 6 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

De acuerdo con la información sobre el cisplatino y el oxaliplatino, en los pacientes tratados con Xeloda más cisplatino u oxaliplatino se debe administrar premedicación antiemética y mantener una hidratación adecuada antes de iniciar la administración de cisplatino.

La dosis de Xeloda se calcula en función de la superficie corporal. En las tablas siguientes se muestran ejemplos de cálculos de la dosis estándar y de dosis reducidas (v. *Ajustes posológicos durante el tratamiento*) con una dosis inicial de Xeloda de 1.250 mg/m² o 1.000 mg/m².

Tabla 1 Cálculo de la dosis estándar y de las dosis reducidas en función de la superficie corporal con una dosis inicial de Xeloda de 1.250 mg/m²

| | Dosis de 1.250 mg/m ² (2 veces al día) | | | | |
|---------------------------------------|---|--|--------|---|---|
| | Dosis completa 1.250 mg/m ² | Número de comprimidos de 150 mg y 500 mg por administración (mañana y noche) | | Dosis reducida (75%) 950 mg/m ² | Dosis reducida (50%) 625 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 | 1.500 | - | 3 | 1.150 | 800 |
| 1,27-1,38 | 1.650 | 1 | 3 | 1.300 | 800 |
| 1,39-1,52 | 1.800 | 2 | 3 | 1.450 | 950 |
| 1,53-1,66 | 2.000 | - | 4 | 1.500 | 1.000 |
| 1,67-1,78 | 2.150 | 1 | 4 | 1.650 | 1.000 |
| 1,79-1,92 | 2.300 | 2 | 4 | 1.800 | 1.150 |
| 1,93-2,06 | 2.500 | - | 5 | 1.950 | 1.300 |
| 2,07-2,18 | 2.650 | 1 | 5 | 2.000 | 1.300 |
| ≥2,19 | 2.800 | 2 | 5 | 2.150 | 1.450 |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2 Cálculo de la dosis estándar y de las dosis reducidas en función de la superficie corporal con una dosis inicial de Xeloda de 1.000 mg/m²

| | Dosis de 1.000 mg/m ² (2 veces al día) | | | | |
|---------------------------------------|---|--|--------|---|---|
| | Dosis completa 1.000 mg/m ² | Número de comprimidos de 150 mg y 500 mg por administración (mañana y noche) | | Dosis reducida (75%) 750 mg/m ² | Dosis reducida (50%) 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 | 1.150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27-1,38 | 1.300 | 2 | 2 | 1.000 | 600 |
| 1,39-1,52 | 1.450 | 3 | 2 | 1.100 | 750 |
| 1,53-1,66 | 1.600 | 4 | 2 | 1.200 | 800 |
| 1,67-1,78 | 1.750 | 5 | 2 | 1.300 | 800 |
| 1,79-1,92 | 1.800 | 2 | 3 | 1.400 | 900 |
| 1,93-2,06 | 2.000 | - | 4 | 1.500 | 1.000 |
| 2,07-2,18 | 2.150 | 1 | 4 | 1.600 | 1.050 |
| ≥2,19 | 2.300 | 2 | 4 | 1.750 | 1.100 |

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Información general

La toxicidad de Xeloda se puede controlar mediante tratamiento sintomático, modificando la dosis de Xeloda (interrupción de la administración o reducción de la dosis) o aplicando ambas medidas. Una vez reducida la dosis, no debe incrementarse después en ningún momento.

Si el médico considera improbable que un efecto tóxico pueda volverse grave o poner en peligro la vida del paciente, se puede mantener el tratamiento con la misma dosis, sin reducirla o sin interrumpir la administración.

En presencia de eventos adversos de grado 1 no se recomienda modificar la dosis. Si los acontecimientos adversos son de grado 2 o 3, se interrumpirá la administración de Xeloda. Cuando el evento adverso haya desaparecido o cuando su intensidad haya disminuido hasta alcanzar el grado 1, se puede reanudar el tratamiento con la dosis completa de Xeloda o, si es preciso, ajustada según la tabla 3. De presentarse una reacción de grado 4, se retirará Xeloda hasta la resolución del evento o hasta que su intensidad sea de grado 1, y se reanudará el tratamiento con la mitad de la dosis original. A los pacientes en tratamiento con Xeloda se les debe advertir que interrumpan inmediatamente el tratamiento si presentan algún evento adverso moderado o grave. Las dosis de Xeloda que se hayan omitido a causa de eventos adversos no se sustituirán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Hematología

No se debe tratar con Xeloda a los pacientes con una cifra inicial de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^9/l$. Si durante el tratamiento se observan eventos adversos hemáticos de grado 3 o 4 en algún análisis no programado, se interrumpirá el tratamiento con Xeloda.

La siguiente tabla recoge las modificaciones posológicas recomendadas si se presentan reacciones adversas asociadas a Xeloda:

Tabla 3 Pauta de reducción de la dosis de Xeloda

| Grados de toxicidad del NCIC* | Cambio de la dosis en un ciclo de tratamiento | Ajuste de la dosis para el siguiente ciclo (% de la dosis inicial) |
|-------------------------------|---|--|
| • Grado 1 | Mantenimiento de la dosis | Mantenimiento de la dosis |
| • Grado 2 | | |
| 1. ^a aparición | Interrupción hasta que vuelva a ser de grado 0-1 | 100% |
| 2. ^a aparición | | 75% |
| 3. ^a aparición | | 50% |
| 4. ^a aparición | Suspensión definitiva del tratamiento | No procede. |
| • Grado 3 | | |
| 1. ^a aparición | Interrupción hasta que vuelva a ser de grado 0-1 | 75% |
| 2. ^a aparición | | 50% |
| 3. ^a aparición | Suspensión definitiva del tratamiento | No procede. |
| • Grado 4 | | |
| 1. ^a aparición | Suspensión definitiva del tratamiento o, si el médico considera que lo mejor para el paciente es continuar, interrupción hasta que remita el evento adverso y alcance un grado 0-1 | 50% |
| 2. ^a aparición | Suspensión definitiva del tratamiento | No procede. |

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTC), versión 1, o los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de los Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU., versión 3.0. En lo que respecta al síndrome palmoplantar y la hiperbilirrubinemia, v. *2.4 Advertencias y precauciones*.

Politerapia general

Las modificaciones de la dosis debidas a reacciones adversas cuando se utiliza Xeloda en asociación con otros medicamentos deben hacerse según se indica en la tabla 3 por lo que respecta a Xeloda, y según las indicaciones de las respectivas fichas técnicas en lo que atañe al otro o los otros compuestos.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento está indicado posponer la administración de Xeloda, del otro o de los otros compuestos, se pospondrá la administración de todos los medicamentos hasta que se den las circunstancias que permitan administrarlos todos de nuevo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Si el médico considera que las reacciones adversas durante un ciclo de tratamiento no están relacionadas con Xeloda, se debe mantener la administración de Xeloda y ajustar la dosis del otro o de los otros medicamentos de acuerdo con la información de las respectivas fichas técnicas.

Si es necesario retirar definitivamente el otro o los otros compuestos, se podrá reanudar el tratamiento con Xeloda cuando se den las condiciones para ello.

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

En caso de insuficiencia hepática leve o moderada a causa de metástasis hepáticas, no es necesario ajustar la dosis inicial, aunque es preciso vigilar estrechamente a los pacientes (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.4 *Advertencias y precauciones*). No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min [Cockcroft y Gault]) inicial se recomienda disminuir la dosis de Xeloda al 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En los pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min) no se aconseja reducir la dosis inicial.

Se recomienda vigilar estrechamente al paciente e interrumpir cuanto antes del tratamiento si se presenta algún evento adverso de grado 2, 3 o 4 con ajuste posterior de la dosis, tal como se indica en la tabla 3 (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Si el aclaramiento de creatinina calculado desciende durante el tratamiento hasta un valor <30 ml/min, se suspenderá la administración de Xeloda. Las recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada son válidas tanto para la monoterapia como para el uso en combinación con otros fármacos. El cálculo de las dosis se presenta en las tablas 1 y 2.

Niños

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Xeloda en los niños.

Ancianos

- No es necesario ajustar la dosis inicial de Xeloda en monoterapia. Ahora bien, los eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento han sido más frecuentes en los pacientes >80 años que en pacientes más jóvenes.

Cuando se ha utilizado Xeloda en asociación con otros compuestos, los pacientes ancianos (≥65 años) han experimentado más reacciones adversas de grado 3 o 4 y más reacciones adversas que han obligado a suspender la administración, en comparación con pacientes más jóvenes. Se recomienda vigilar atentamente a los pacientes ancianos.

- En asociación con docetaxel: Se ha observado una mayor incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento y de eventos adversos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

graves relacionados con el tratamiento en los pacientes ≥ 60 años. En los pacientes ≥ 60 años tratados con la asociación de Xeloda y docetaxel, se aconseja empezar el tratamiento con una dosis de Xeloda del 75% respecto a la dosis inicial habitual (950 mg/m^2 2 veces al día) [33]. El cálculo de la dosis se presenta en la tabla 1.

2.3 Contraindicaciones

Xeloda está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la capecitabina o a cualquier otro de sus componentes.

Xeloda está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves e imprevistas a las fluoropirimidinas o con hipersensibilidad conocida al fluorouracilo.

Xeloda no debe administrarse simultáneamente con sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina (v. 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Xeloda está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$).

Si está contraindicado usar alguno de los compuestos de un régimen politerápico, dicho compuesto no debe utilizarse.

2.4 Advertencias y precauciones

Advertencias

Diarrea: Xeloda puede provocar diarrea, en ocasiones intensa. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes con diarrea intensa y, si llegaran a deshidratarse, se llevará a cabo la reposición hidroelectrolítica pertinente. Se debe instaurar cuanto antes un tratamiento antidiarreico estándar (por ejemplo: loperamida) según esté indicado desde el punto de vista médico. Si es preciso, puede reducirse la dosis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el principio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse más rápidamente.

La deshidratación puede causar insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes cuya función renal ya está comprometida o cuando la capecitabina se administra concomitantemente con conocidos fármacos nefrotóxicos. En estas situaciones se han registrado casos de desenlace mortal de la insuficiencia renal (v. 2.6.2 *Poscomercialización, Reacciones adversas*).

Si se observa deshidratación de grado 2 (o mayor), se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con Xeloda y se tomarán medidas para corregir la deshidratación. No se reanuda el tratamiento hasta que no esté rehidratado el paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Si es necesario, se ajustará la dosis en función del evento adverso desencadenante (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): En raras ocasiones, efectos secundarios graves e imprevistos (por ejemplo: estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-FU se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con una actividad baja o nula de la DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen un riesgo elevado de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con ciertas mutaciones homocigotas o ciertas mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* que causan la ausencia completa o casi completa de actividad de la DPD tienen el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas potencialmente mortales o mortales; no se debe tratar a tales pacientes con Xeloda. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en los pacientes con ausencia completa de actividad de la DPD.

En los pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con Xeloda superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima cautela, comenzando con una reducción sustancial de la dosis, vigilando posteriormente al paciente con frecuencia y ajustando la dosis según las reacciones adversas.

En los pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada que son tratados con capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteará en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones adversas observadas (v. 2.7 *Sobredosis*).

Precauciones

El patrón de cardiotoxicidad observado con Xeloda es semejante al de otras pirimidinas fluoradas: infarto de miocardio, angina de pecho, arritmias cardíacas, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca y alteraciones electrocardiográficas. Estos eventos adversos pueden ser más frecuentes en los pacientes con antecedentes de coronariopatía.

Xeloda puede inducir reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (v. 2.6.2 *Poscomercialización, Reacciones adversas*). Se suspenderá permanentemente la administración de Xeloda en pacientes que sufran una reacción cutánea grave posiblemente atribuible al tratamiento con este medicamento.

Xeloda puede inducir el síndrome palmoplantar (también conocido como síndrome mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia), un evento adverso cutáneo. El síndrome palmoplantar persistente o grave (de grado 2) puede dar lugar, con el tiempo, a la pérdida de las huellas digitales, lo que podría repercutir en la identificación del paciente. En los pacientes tratados con Xeloda en monoterapia en el tratamiento del cáncer metastásico, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de este síndrome fue de 79 días (11-360 días), alcanzando una intensidad de grado 1-3. El síndrome palmoplantar de grado 1 se caracteriza por entumecimiento, disestesias o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

parestias, hormigueo o eritema de las manos, los pies o ambos, así como molestias que no interfieren en las actividades cotidianas. El de grado 2 se caracteriza por eritema y tumefacción dolorosos de las manos, los pies o ambos, acompañados a veces de molestias al realizar las actividades diarias. El de grado 3 se caracteriza por descamación húmeda, formación de úlceras, de vesículas o dolor intenso en las manos, los pies o ambos, acompañados a veces de fuertes molestias que impiden al paciente trabajar o realizar sus actividades diarias. Si se presenta un síndrome de grado 2 o 3, debe retirarse Xeloda hasta que se resuelva o disminuya la intensidad hasta el grado 1. En los pacientes que hayan sufrido un síndrome de grado 3, las dosis siguientes de Xeloda deben reducirse (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Si se utiliza Xeloda junto con cisplatino, no se recomienda administrar vitamina B₆ (piridoxina) como tratamiento sintomático o como tratamiento profiláctico secundario del síndrome palmoplantar, pues, según algunos artículos publicados, podría reducir la eficacia del cisplatino. Existen algunos datos indicativos de que el dexpanthenol es eficaz en la prevención del síndrome palmoplantar en pacientes tratados con Xeloda.

Xeloda puede provocar hiperbilirrubinemia. Se interrumpirá la administración de Xeloda si la concentración de bilirrubina aumenta hasta más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) o si las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) aumentan hasta más de 2,5 veces por encima del LSN. El tratamiento puede reanudarse cuando la bilirrubina descienda hasta valores $\leq 3,0$ veces por encima del LSN o las aminotransferasas disminuyan a cifras $\leq 2,5$ veces por encima del LSN.

En un estudio de interacciones farmacológicas, con la administración de una dosis única de warfarina se observó un aumento significativo de la media del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (ABC) (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados indican una interacción, probablemente debida a la inhibición del sistema de isoformas CYP2C9 del citocromo P450 por parte de la capecitabina. En los pacientes que reciban tratamiento concomitante con Xeloda y anticoagulantes cumarínicos por vía oral, se vigilará estrechamente la respuesta al tratamiento anticoagulante (índice normalizado internacional [INR] o tiempo de protrombina [TP]) y se ajustará la dosis de anticoagulante en consecuencia (v. 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Los pacientes tratados con Xeloda deben mantenerse bajo estrecha vigilancia para detectar cualquier posible efecto secundario. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no requieren la suspensión definitiva del tratamiento, aunque quizá sea necesario interrumpir la administración de forma pasajera o reducir la dosis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

2.4.2 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes cumarínicos

Se han descrito alteraciones de las variables de la coagulación o hemorragias en pacientes tratados simultáneamente con Xeloda y anticoagulantes cumarínicos como la warfarina y el fenprocumón. Estos eventos tuvieron lugar entre varios días y varios meses después de iniciar el tratamiento con Xeloda, salvo en unos pocos casos en los que se presentaron en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

el mes siguiente a la retirada de Xeloda. En un estudio clínico de interacciones farmacológicas en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Xeloda aumentó el ABC de la S-warfarina en un 57% y el valor del INR en un 91%. Por consiguiente, en los pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes cumarínicos y Xeloda deben determinarse con regularidad los parámetros de la coagulación (TP o INR), y la dosis del anticoagulante se ajustará en consecuencia.

Sustratos del CYP2C9

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con la capecitabina y otros fármacos metabolizados por la isoforma CYP2C9 del citocromo P450, por lo que se actuará con precaución cuando se coadministre Xeloda con estos fármacos.

Fenitoína

Se han descrito elevaciones de las concentraciones plasmáticas de fenitoína durante el tratamiento simultáneo con Xeloda y fenitoína. No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con la fenitoína, pero se cree que el mecanismo de interacción consiste en la inhibición del sistema de la isoforma CYP2C9 por parte de la capecitabina (v. *Anticoagulantes cumarínicos*). En los pacientes tratados concomitantemente con fenitoína y Xeloda, se recomienda determinar con regularidad las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Interacciones con los alimentos

En todos los ensayos clínicos se instruyó a los pacientes para que tomaran Xeloda en los 30 minutos siguientes a una comida. Considerando que los datos actuales sobre la seguridad y la eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda tomar Xeloda con una comida.

Antiácidos

Se ha investigado en pacientes con cáncer el efecto sobre la farmacocinética de Xeloda de un antiácido que contenga hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Se observó un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de uno de sus metabolitos (5'-DFCR), pero no se apreció ningún efecto en los tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Leucovorina (ácido folínico)

Se ha investigado en pacientes con cáncer el efecto de la leucovorina sobre la farmacocinética de Xeloda. La leucovorina no afecta a la farmacocinética de la capecitabina ni de sus metabolitos. Sin embargo, la leucovorina influye en la farmacocinética de Xeloda, y puede hacer que aumente su toxicidad.

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU como consecuencia de la inhibición de la dihidropirimidina-deshidrogenasa por parte de la sorivudina. Esta interacción, que incrementa la toxicidad de las fluoropirimidinas, es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

potencialmente mortal. Por consiguiente, no debe administrarse Xeloda junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, como la brivudina (v. 2.3 *Contraindicaciones*). Entre el final del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente afines, como la brivudina, y el comienzo del tratamiento con Xeloda han de transcurrir al menos 4 semanas.

Oxaliplatino

Tras la administración conjunta de capecitabina y oxaliplatino, con o sin bevacizumab, no se han encontrado diferencias clínicamente importantes en la exposición a la capecitabina o sus metabolitos, el platino libre o el platino total.

Bevacizumab

No se ha producido ningún efecto clínicamente importante del bevacizumab sobre los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Embarazo: categoría D.

Aunque no se han realizado estudios con Xeloda en mujeres embarazadas, cabe suponer que su administración durante el embarazo podría provocar lesiones fetales dadas sus características farmacológicas y toxicológicas. En los estudios de toxicidad para la función reproductora en animales, la capecitabina fue embrioletal y teratógena. Estos resultados son efectos previsibles de los derivados fluoropirimidínicos. Así pues, la capecitabina debe considerarse como un fármaco potencialmente teratógeno para el ser humano y, por consiguiente, Xeloda no debe administrarse durante el embarazo. No obstante, si una paciente utilizara este medicamento durante el embarazo o se quedara embarazada mientras recibe tratamiento, se le informará sobre el riesgo para el feto. A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que adopten medidas anticonceptivas eficaces mientras estén tomando Xeloda.

2.5.2 Lactancia

Se ignora si este medicamento se excreta en la leche materna humana. En un estudio con ratones hembra lactantes que recibieron dosis únicas de Xeloda por vía oral, se detectaron en la leche cantidades considerables de los metabolitos de la capecitabina. La lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Xeloda.

2.5.3 Uso en geriatría

En los pacientes de 60-79 años con cáncer colorrectal en tratamiento con Xeloda en monoterapia por presentar un cáncer metastásico, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales fue similar a la de la población general. En los pacientes ≥ 80 años fue mayor el porcentaje de los que presentaron eventos adversos gastrointestinales de grado 3 o 4, como diarrea, náuseas y vómitos (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales). Cuando Xeloda se utilizó en asociación con otros compuestos, los pacientes ancianos (≥ 65 años) presentaron más reacciones adversas de grado 3 y 4 y más reacciones adversas que obligaron a suspender el tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

análisis de los datos de seguridad de pacientes ≥ 60 años tratados con la asociación de Xeloda y docetaxel reveló un aumento de la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y abandonos tempranos del tratamiento a causa de eventos adversos, en comparación con los pacientes menores de 60 años.

2.5.4 Insuficiencia renal

Los médicos deben extremar las precauciones cuando administren Xeloda a pacientes con disfunción renal. Al igual que sucede con el 5-FU, también con Xeloda la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o 4 ha sido mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min) (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

2.5.5 Insuficiencia hepática

En presencia de insuficiencia hepática, debe vigilarse estrechamente a los pacientes tratados con Xeloda. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática no debida a metástasis hepáticas y la insuficiencia hepática grave sobre la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) de Xeloda (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Xeloda se registraron en estudios clínicos realizados con Xeloda en monoterapia (tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, el cáncer colorrectal metastásico y el cáncer de mama metastásico) y en estudios clínicos con Xeloda en asociación con diversos regímenes quimioterápicos para múltiples indicaciones. Las reacciones adversas se han clasificado en las siguientes tablas de acuerdo con la incidencia más alta obtenida en el análisis de los datos agrupados de 7 ensayos clínicos. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 5/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Xeloda en monoterapia

Se notificaron los datos de seguridad de Xeloda en monoterapia de pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de los tratados por padecer cáncer de mama metastásico o cáncer colorrectal metastásico. La información relativa a la seguridad comprende datos de un ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (995 pacientes tratados con Xeloda y 974 tratados con 5-FU/LV i.v.), de 4 ensayos de fase II en mujeres con cáncer de mama ($n = 319$) y de 3 ensayos (1 de fase II y 2 de fase III) en hombres y mujeres con cáncer colorrectal ($n = 630$). El perfil de seguridad de Xeloda en monoterapia fue comparable en los pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante del cáncer de colon y en los que recibieron tratamiento del cáncer de mama metastásico o del cáncer colorrectal metastásico. La intensidad de las reacciones adversas se clasificó según las categorías de toxicidad del sistema NCIC CTC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Xeloda en monoterapia

| Sistema corporal Reacción adversa | Muy frecuente ($\geq 10\%$) | Frecuente ($\geq 5\%$ a $< 10\%$) |
|---|---|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (grado 3/4: 1%) | Deshidratación (grado 3/4: 3%) Anorexia (grado 3/4: $< 1\%$) |
| Trastornos del sistema nervioso | | Parestesias Disgeusia (grado 3/4: $< 1\%$) Cefalea (grado 3/4: $< 1\%$) Mareos (excluido el vértigo) (grado 3/4: $< 1\%$) |
| Trastornos oculares | | Lagrimación aumentada Conjuntivitis (grado 3/4: $< 1\%$) |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea (grado 3/4: 13%) Vómitos (grado 3/4: 4%) Náuseas (grado 3/4: 4%) Estomatitis (todas)* (grado 3/4: 4%) Dolor abdominal (grado 3/4: 3%) | Estreñimiento (grado 3/4: $< 1\%$) Dolor en la parte superior del abdomen (grado 3/4: $< 1\%$) Dispepsia (grado 3/4: $< 1\%$) |
| Trastornos hepatobiliares | | Hiperbilirrubinemia (grado 3/4: 1%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ** (grado 3/4: 17%), Dermatitis (grado 3/4: $< 1\%$) | Exantema Alopecia Eritema (grado 3/4: 1%) Sequedad de pie (grado 3/4: $< 1\%$) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga (grado 3/4: 3%), Letargo (grado 3/4: $< 1\%$) | Pirexia (grado 3/4: $< 1\%$) Debilidad (grado 3/4: $< 1\%$) Astenia (grado 3/4: $< 1\%$) |

* Estomatitis, mucositis, úlceras de las mucosas, úlceras bucales.

** Según la experiencia desde la comercialización, el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar persistente o severo puede dar lugar, con el tiempo, a la pérdida de las huellas dactilares (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Se notificaron casos de fisuras cutáneas como mínimo remotamente relacionadas con Xeloda en $< 2\%$ de los pacientes en 7 ensayos clínicos concluidos ($n = 949$).

Las siguientes reacciones adversas son conocidos efectos secundarios del tratamiento con fluoropirimidinas y se notificaron como al menos remotamente relacionadas con Xeloda en $< 5\%$ de los pacientes participantes en 7 ensayos clínicos ya concluidos ($n = 949$):

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Trastornos gastrointestinales: sequedad bucal, flatulencia, reacciones adversas relacionadas con la inflamación o la ulceración de las mucosas, como esofagitis, gastritis, duodenitis, colitis, hemorragia digestiva.
- Trastornos cardíacos: edema de las extremidades inferiores, dolor precordial (incluida la angina de pecho), miocardiopatía, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, taquicardia, arritmias auriculares (incluida la fibrilación auricular) y extrasístoles ventriculares.
- Trastornos del sistema nervioso: insomnio, confusión, encefalopatía y signos cerebelosos como ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, coordinación anormal.
- Infecciones e infestaciones: relacionadas con la mielodepresión, la inmunodepresión o la alteración de las barreras mucosas, como infecciones locales e infecciones sistémicas mortales (de origen bacteriano, vírico o fúngico) y septicemia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, depresión de la médula ósea, pancitopenia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, exfoliación localizada, hiperpigmentación cutánea, trastornos ungueales, reacciones de fotosensibilidad, reacción de recuerdo de la radiación.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en las extremidades, dolor torácico (no cardíaco).
- Trastornos oculares: irritación ocular.
- Trastornos respiratorios: disnea, tos.
- Trastornos musculoesqueléticos: dolor de espalda, mialgia, artralgia.
- Trastornos psiquiátricos: depresión.
- Se han descrito casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica tanto en los ensayos clínicos como después de la comercialización, pero sin que se haya evidenciado una relación causal con el tratamiento con Xeloda.

Xeloda en politerapia

La tabla 5 recoge las reacciones adversas asociadas a Xeloda en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones y que se produjeron además de las observadas con el uso en monoterapia o con una frecuencia mayor. El perfil de seguridad fue similar en todas las indicaciones y con todos los regímenes de politerapia. Estas reacciones se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia (por ejemplo: neuropatía sensitiva periférica con docetaxel u oxaliplatino) o con el bevacizumab (por ejemplo: hipertensión arterial); ahora bien, no cabe excluir la agudización por el tratamiento con Xeloda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 5 Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes con Xeloda en combinación con diversas quimioterapias además de las observadas con Xeloda en monoterapia

| Sistema corporal Evento adverso | Muy frecuente ≥10% | Frecuente ≥5% a <10% |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | Infección ⁺ Candidiasis bucal |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia ⁺ Leucopenia ⁺ Neutropenia febril ⁺ Trombocitopenia ⁺ Anemia ⁺ | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Apetito reducido | Hipopotasemia Disminución del peso |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía periférica Neuropatía sensitiva periférica Neuropatía Parestesias Disgeusia Disestesia Cefalea | Hipoestesia |
| Trastornos oculares | Lagrimación aumentada | |
| Trastornos vasculares | Trombosis, embolia Hipertensión arterial Edema de las extremidades inferiores | |
| Trastornos respiratorios | Disestesia faríngea Dolor de garganta | Epistaxis Disfonía Rinorrea Disnea |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento Dispepsia | Sequedad bucal |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia Trastorno ungueal | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgias Mialgias Dolor en las extremidades | Dolor mandibular Dolor de espalda |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Pirexia Astenia Debilidad Hipersensibilidad a la temperatura | Fiebre ⁺ Dolor |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Las frecuencias se basan en las reacciones adversas de todos los grados salvo en las marcadas con ⁺, que se basan únicamente en las reacciones adversas de grado 3 y 4.

Se han descrito frecuentemente reacciones de hipersensibilidad (2%) e isquemia cardíaca e infarto de miocardio (3%) con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos, pero en <5% de los pacientes.

Las reacciones adversas calificadas como raras o poco frecuentes que se notificaron en pacientes tratados con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos concuerdan con las notificadas con Xeloda en monoterapia o con la monoterapia con el producto usado en combinación (v. la correspondiente ficha técnica del producto usado en combinación).

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en 995 pacientes (tratamiento adyuvante de cáncer de colon) y 949 (cáncer de mama metastásico y cáncer colorrectal metastásico), independientemente de su relación con el tratamiento con Xeloda.

Tabla 6 Alteraciones analíticas^a: Xeloda en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y en el cáncer metastásico de mama y colorrectal

| Parámetro ^a | Xeloda, 2 dosis diarias de 1.250 mg/m ² , en administración intermitente |
|---|---|
| | Pacientes con alteraciones analíticas de grado 3 o 4 (%) |
| ALT (GPT) elevada | 1,6 |
| AST (GOT) elevada | 1,1 |
| Fosfatasa alcalina elevada | 3,5 |
| Calcio elevado | 1,1 |
| Disminución del calcio | 2,3 |
| Disminución de los granulocitos | 0,3 |
| Disminución de la hemoglobina | 3,1 |
| Disminución de los linfocitos | 44,4 |
| Disminución de los neutrófilos | 3,6 |
| Disminución de los neutrófilos o granulocitos | 2,4 |
| Disminución de las plaquetas | 2,0 |
| Disminución del potasio | 0,3 |
| Creatinina sérica elevada | 0,5 |
| Disminución del sodio | 0,4 |
| Bilirrubina elevada | 20,0 |
| Hiperglucemia | 4,4 |

^a Las anomalías de laboratorio se clasificaron según las categorías del sistema NCIC CTC.

2.6.2 Poscomercialización

Las reacciones adversas que se indican a continuación se han notificado tras la comercialización:

| Clase de órganos y | Reacción adversa | Frecuencia |
|--------------------|------------------|------------|
|--------------------|------------------|------------|

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

| sistemas (SOC) | | |
|--|---|-------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios | Insuficiencia renal aguda secundaria a la deshidratación (v. 2.4 <i>Advertencias y precauciones</i>) | <i>Raros</i> |
| Trastornos del sistema nervioso | Leucoencefalopatía tóxica | <i>Desconocida</i> |
| Trastornos hepatobiliares | Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica | <i>Muy raros</i> |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipertrigliceridemia | <i>Frecuencia desconocida</i> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Lupus eritematoso cutáneo Reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (v. 2.4 <i>Advertencias y precauciones</i>) | <i>Muy raros</i> |
| Trastornos oculares | Estenosis del conducto lacrimal NEOM, trastornos corneales, incluida la queratitis | <i>Muy raros</i> |

2.7 Sobredosis

Las manifestaciones de una intoxicación aguda consisten en náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión.

El tratamiento médico de una sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

La capecitabina es un carbamato fluoropirimidínico, diseñado como citotóxico oral activado en los tumores y con selectividad por éstos.

La capecitabina no es citotóxica *in vitro*. *In vivo*, en cambio, se convierte secuencialmente en la porción citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU), que a su vez es metabolizada.

La formación del 5-FU tiene lugar sobre todo en el propio tumor, por acción de la enzima timidina-fosforilasa (dThdPasa), factor angiígeno tumoral; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida al mínimo.

La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina en 5-FU hace que la concentración de éste sea más elevada en los tejidos tumorales. Tras la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal ($n = 8$), la razón de la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal respecto a los tejidos adyacentes fue de 3,2 (intervalo: 0,9-8,0). La razón de la concentración de 5-FU en el tumor respecto al plasma

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

fue de 21,4 (intervalo: 3,9-9,9), mientras que en los tejidos sanos respecto al plasma fue de 8,9 (intervalo: 3,0-25,8). La actividad de la timidina-fosforilasa fue 4 veces mayor en el tumor colorrectal primario que en el tejido sano adyacente.

Varios tumores humanos —como el cáncer de mama, el cáncer gástrico, el colorrectal, el cervicouterino y el cáncer de ovario— presentan valores mayores de timidina-fosforilasa (capaz de transformar la 5'-desoxi-5-fluorouridina [5'-DFUR] en 5-FU) que los tejidos sanos correspondientes.

Tanto las células sanas como las células tumorales metabolizan el 5-FU a monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos provocan daños celulares por dos mecanismos distintos. En primer lugar, el FdUMP y el cofactor N⁵⁻¹⁰-metileno-tetrahidrofolato se unen a la enzima timidilato-sintasa (TS) para formar un complejo ternario con enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, que es esencial para la síntesis de ADN, de modo que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En segundo lugar, las enzimas transcriptivas nucleares pueden incorporar por error FUTP en lugar de trifosfato de uridina (UTP) durante la síntesis de ARN, y este error metabólico puede interferir con los procesos de maduración del ARN y síntesis de proteínas.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

Cáncer de colon y cáncer colorrectal

Monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon

Se ha realizado un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo (estudio XACT: M66001) en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Dukes) para estudiar el uso de Xeloda en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En este estudio, se asignó aleatoriamente a 1.987 pacientes al tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 1 semana sin administración, en ciclos de 3 semanas, durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina i.v., y a continuación 425 mg/m² de 5-FU en inyección i.v. rápida [embolada], los días 1-5, cada 28 días durante 24 semanas). Xeloda fue al menos equivalente a 5-FU/LV i.v. en lo que se refiere a la supervivencia sin enfermedad (SSE) ($p = 0,0001$; margen de ausencia de inferioridad de 1,2). En toda la población aleatorizada, las pruebas para determinar la diferencia en cuanto a la SSE y la supervivencia global (SG) entre Xeloda y 5-FU/LV arrojaron una razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) de 0,88 (IC 95%: 0,77-1,01; $p = 0,068$) y de 0,86 (IC 95%: 0,74-1,01; $p = 0,060$), respectivamente. La mediana del seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años.

Politerapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon

El uso de Xeloda en asociación con oxaliplatino (XELOX) en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon se examinó en el estudio NO16968, un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Dukes). En este ensayo, 944 pacientes fueron asignados aleatoriamente a ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con Xeloda (1.000 mg/m² 2 veces al día durante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2 semanas, y a continuación 1 semana sin administración) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en infusión i.v. durante 2 horas el día 1 cada 3 semanas); 942 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con leucovorina y 5-FU en inyección i.v. rápida. En el análisis principal de la SSE, en la población por intención de tratar (ITT), se demostró que XELOX era significativamente superior a 5-FU/LV (HR = 0,80; IC 95% = 0,69-0,93; $p = 0,0045$). La SSE a los 3 años fue del 71% con XELOX y del 67% con 5-FU/LV. El análisis de la supervivencia sin recidiva (SSR), variable de valoración secundaria, respalda estos resultados, con una HR de 0,78 (IC 95% = 0,67-0,92; $p = 0,0024$) de XELOX respecto a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior, con una HR de 0,87 (IC 95% = 0,72-1,05; $p = 0,1486$), lo que equivale a una reducción del riesgo de muerte del 13%. La SG a los 5 años fue del 78% con XELOX y del 74% con 5-FU/LV. Los datos sobre la eficacia que se presentan corresponden a un periodo de observación (mediana) de 59 meses en lo que respecta a la SG y de 57 meses en cuanto a la SSE.

Tras una mediana de seguimiento de 7 años, la HR de la SSE con XELOX (HR = 0,80) siguió siendo superior, con una diferencia estadísticamente significativa (IC 95% = 0,69-0,93; $p = 0,0038$), y, en cuanto a la SSR, una HR = 0,78 (IC 95% = 0,67-0,91; $p = 0,0015$). La SG a los 7 años fue del 73% en el grupo de XELOX y del 67% en el grupo de 5-FU/LV. Los 2 años adicionales de seguimiento después del análisis principal muestran un aumento de la diferencia entre las tasas de supervivencia del 3-6%.

Monoterapia en el cáncer colorrectal metastásico

En dos ensayos clínicos de fase III de diseño idéntico, multicéntricos, comparativos y aleatorizados, se estudió el uso de Xeloda como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (SO14695 y SO14796). En estos estudios, se asignó aleatoriamente a 603 pacientes al tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 1 semana sin administración, en ciclos de 3 semanas) y a 604 pacientes al tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina i.v., y a continuación 425 mg/m² de 5-FU en inyección i.v. rápida, los días 1-5, cada 28 días).

La tasa de respuesta objetiva global en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 25,7% (Xeloda) y del 16,7% (régimen de la Clínica Mayo); $p < 0,0002$. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 140 días con Xeloda y de 144 días con el régimen de la Clínica Mayo. La mediana de la supervivencia fue de 392 días con Xeloda y de 391 días con el régimen de la Clínica Mayo.

Politerapia en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal

Se ha llevado a cabo un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo (NO16966) del uso de Xeloda en combinación con oxaliplatino o en asociación con oxaliplatino y bevacizumab (BV) en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El estudio constaba de dos partes: una parte inicial con 2 grupos en la que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento distintos, que incluían XELOX o FOLFOX-4, y una parte factorial 2 × 2 posterior con cuatro grupos de tratamiento diferentes: XELOX + placebo (P), FOLFOX-4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

+ P, XELOX + BV y FOLFOX-4 + BV. Los regímenes de tratamiento se resumen a continuación, en la tabla 7.

Tabla 7 Regímenes de tratamiento en el estudio NO16966

| | Tratamiento | Dosis inicial | Pauta posológica |
|---|----------------------|--|--|
| FOLFOX-4 o bien FOLFOX-4 + Avastin | Oxaliplatino | 85 mg/m ² i.v. 2 h | Oxaliplatino el día 1, cada 2 semanas |
| | Leucovorina | 200 mg/m ² i.v. 2 h | Leucovorina los días 1 y 2, cada 2 semanas |
| | 5-FU | 400 mg/m ² en inyección i.v. rápida, 600 mg/ m ² i.v. 22 h | 5-FU en inyección i.v. rápida/infusión i.v. los días 1 y 2, cada 2 semanas |
| | Placebo o Avastin | 5 mg/kg i.v. 30-90 min | Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas |
| XELOX o bien XELOX+ Avastin | Oxaliplatino | 130 mg/m ² i.v. 2 h | Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas |
| | Capecitabina | 1.000 mg/m ² oral 2 v/d | Capecitabina oral 2 v/d durante 2 semanas (y a continuación 1 semana sin administración) |
| | Placebo o Avastin | 7,5 mg/kg i.v. 30-90 min | Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas |

5-FU: inyección i.v. rápida inmediatamente después de la leucovorina.

En la comparación general, se demostró la ausencia de inferioridad de los grupos en los que se administró XELOX respecto a los grupos en los que se administró FOLFOX-4 en lo que se refiere a la supervivencia sin progresión (SSP) en la población de pacientes aptos y en la población por intención de tratar (v. tabla 8). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en lo que respecta la SG. La comparación de XELOX más bevacizumab con FOLFOX-4 más bevacizumab fue un análisis exploratorio preespecificado. En esta comparación de subgrupos de tratamiento, XELOX más bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 más bevacizumab en lo que respecta a la SSP (HR = 1,01; IC 95% = 0,84-1,22). La mediana del seguimiento en el momento de los análisis principales en la población ITT era de 1,5 años; los datos de los análisis tras un año adicional de seguimiento se incluyen también en la tabla 8.

Tabla 8 Resultados fundamentales sobre la ausencia de inferioridad del análisis principal y de los datos obtenidos tras 1 año de seguimiento (PPA y población ITT, estudio NO16966)

| ANÁLISIS PRINCIPAL | | |
|--|--|---|
| | XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPA*: N = 967; ITT***: N = 1.017) | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPA*: N = 937; ITT***: N = 1.017) |
| Población | Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (días) | HR (IC 97,5%) |
| Parámetro: Supervivencia sin progresión | | |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

| | | | |
|--|---|-----|--------------------------|
| PPA | 241 | 259 | 1,05 (0,94-1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93-1,16) |
| Parámetro: Supervivencia global | | | |
| PPA | 577 | 549 | 0,97 (0,84-1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83-1,12) |
| 1 AÑO ADICIONAL DE SEGUIMIENTO | | | |
| Población | Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (días) | | HR (IC 97,5%) |
| Parámetro: Supervivencia sin progresión | | | |
| PPA | 242 | 259 | 1,02 (0,92-1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91-1,12) |
| Parámetro: Supervivencia global | | | |
| PPA | 600 | 594 | 1,00 (0,88-1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88-1,12) |

*PPA = población de pacientes aptos; **ITT = población por intención de tratar.

El estudio CAIRO fue un ensayo de fase III aleatorizado y comparativo en el que se examinó el uso de Xeloda en una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas, en combinación con irinotecán, en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico [86]. La eficacia expresada por la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia sin progresión (SSP) y la SG fue similar a la notificada en estudios fundamentales del tratamiento con 5-FU, leucovorina e irinotecán (FOLFIRI).

Se estudió el uso de Xeloda (en una dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas cada 3 semanas) en combinación con irinotecán y bevacizumab en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, en un ensayo de fase II multicéntrico, aleatorizado y comparativo (AIO KRK 0604). Se asignó aleatoriamente a 128 pacientes al tratamiento con Xeloda en asociación con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab: Xeloda (800 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración), irinotecán (200 mg/m² en una infusión de 30 minutos el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en infusión de 30-90 min el día 1 cada 3 semanas); un total de 127 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Xeloda en combinación con oxaliplatino más bevacizumab: Xeloda (1.000 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, seguido por un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y bevacizumab (7,5 mg/kg en infusión de 30-90 min el día 1 cada 3 semanas). La media de la duración del seguimiento de la población del estudio fue de 26,6 meses. La SSP a los 6 meses en la población ITT fue del 84% con XELIRI más bevacizumab y del 76% con XELOX más bevacizumab. La tasa de respuesta global (respuesta completa más respuesta parcial) fue del 56% con XELIRI más bevacizumab y del 53% con XELOX más bevacizumab. La mediana de la supervivencia global fue de 25,5 meses con XELIRI más bevacizumab y de 24,4 meses con XELOX más bevacizumab.

Politerapia en el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal

Febrero 2016 (CDS 14.0)

Aprobación ISP según Res. RW N° 11282/16 (31 de Mayo de 2016) y N° 16015/16 (02 Agosto 2016) 21

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El estudio NO16967 fue un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado y comparativo, en el que se examinó el uso de XELOX en combinación con oxaliplatino en el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en asociación con una fluoropirimidina como tratamiento de primera línea fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con XELOX o con FOLFOX-4. En la tabla 7 puede consultarse la pauta de administración de XELOX y FOLFOX-4 (sin adición de placebo o bevacizumab). Se demostró que XELOX no era inferior a FOLFOX-4 en lo que respecta a la supervivencia sin progresión en la población por protocolo (PPP) y la población ITT (v. tabla 9). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en lo que se refiere a la SG. La mediana del seguimiento en el momento de los análisis principales en la población ITT fue de 2,1 años; los datos de los análisis tras 6 meses adicionales de seguimiento se incluyen también en la tabla 9.

Tabla 9 Resultados fundamentales sobre la ausencia de inferioridad del análisis principal y los datos del seguimiento de 6 meses (PPP y población ITT, estudio NO16966)

| ANÁLISIS PRINCIPAL | | | |
|--|--|---|------------------|
| | XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313) | FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314) | |
| Población | Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (días) | | HR (IC 95%) |
| Parámetro: Supervivencia sin progresión | | | |
| PPP | 154 | 168 | 1,03 (0,87-1,24) |
| ITT | 144 | 146 | 0,97 (0,83-1,14) |
| Parámetro: Supervivencia global | | | |
| 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 del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento (días) | | HR (IC 95%) |
| Parámetro: Supervivencia sin progresión | | | |
| PPP | 154 | 166 | 1,04 (0,87-1,24) |
| ITT | 143 | 146 | 0,97 (0,83-1,14) |
| Parámetro: Supervivencia global | | | |
| PPP | 393 | 402 | 1,05 (0,88-1,27) |
| ITT | 363 | 382 | 1,02 (0,86-1,21) |

*PPP = población por protocolo; **ITT = población por intención de tratar.

Un análisis combinado de los datos sobre la eficacia en el tratamiento de primera línea (estudio NO16966; parte inicial de 2 grupos) y de segunda línea (estudio NO16967) respaldan también los resultados respecto a la ausencia de inferioridad de XELOX en comparación con FOLFOX-4 obtenidos en cada uno de los estudios por separado: supervivencia sin progresión en la población por protocolo (HR = 1,00; IC 95% = 0,88-1,14]), siendo la mediana de la supervivencia sin progresión de 193 días con XELOX

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

(508 pacientes) y de 204 días con FOLFOX-4 (500 pacientes). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en lo que respecta la SG (HR = 1,01; IC 95% = 0,87-1,17]), siendo la mediana de la SG de 468 días con XELOX y de 478 días con FOLFOX-4.

Politerapia en el cáncer esofagogástrico

En un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y comparativo (ML17032) se estudió el uso de Xeloda en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico. En este ensayo, 160 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Xeloda (1.000 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración) y cisplatino (80 mg/m² en una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Un total de 156 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con 5-FU (800 mg/m² al día, en infusión continua, los días 1-5, cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). El objetivo principal del estudio se alcanzó: Xeloda en asociación con cisplatino fue al menos equivalente a 5-FU en asociación con cisplatino en lo que se refiere a la supervivencia sin progresión en el análisis por protocolo. El resultado de la duración de la supervivencia (SG) fue similar al de la supervivencia sin progresión (v. tabla 10).

Tabla 10 Resumen de los resultados de los parámetros fundamentales de valoración de la eficacia (PPP, estudio ML17032)

| Parámetros | Mediana (meses) (IC 95%) | | Hazard ratio (IC 95%)* |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|
| | Xeloda/Cisplatino (N = 139) | 5-FU/Cisplatino (N = 137) | |
| Supervivencia sin progresión | 5,6 (4,9-7,3) | 5,0 (4,2-6,3) | 0,81 (0,63-1,04) |
| Duración de la supervivencia | 10,5 (9,3-11,2) | 9,3 (7,4-10,6) | 0,85 (0,64-1,13) |

* Efecto del tratamiento sin ajustar en el modelo proporcional de Cox.

Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado y multicéntrico (REAL-2), del tratamiento de primera línea del cáncer esofagogástrico avanzado, en el que se comparó la capecitabina con el 5-FU y el oxaliplatino con el cisplatino. En este ensayo, 1.002 pacientes fueron asignados aleatoriamente, según un diseño factorial 2 × 2, a alguno de los 4 grupos siguientes:

- ECF: epirubicina (50 mg/m² en inyección i.v. rápida el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² al día en infusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m² en inyección i.v. rápida el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m² 2 veces al día continuamente).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- EOF: epirubicina (50 mg/m² en inyección i.v. rápida el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² al día en infusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m² en inyección i.v. rápida el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión de 2 horas el día 1 cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m² 2 veces al día continuamente).

Los análisis principales de la eficacia en la población por protocolo demostraron la ausencia de inferioridad en cuanto a la SG de los regímenes que incluían la capecitabina en comparación con los que incluían el 5-FU (HR = 0,86; IC 95% = 0,8-0,99) y los regímenes que incluían oxaliplatino en comparación con los que incluían cisplatino (HR = 0,92; IC 95% = 0,8-1,1). La mediana de la SG fue de 10,9 meses con los regímenes que incluían la capecitabina y de 9,6 meses con los regímenes que contenían 5-FU. La mediana de la SG fue de 10,0 meses con los regímenes que incluían el cisplatino y de 10,4 meses con los regímenes que contenían oxaliplatino.

Politerapia en el cáncer gástrico

El uso de XELOX en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer gástrico completamente extirpado se estudió en un ensayo de fase III multicéntrico (Corea del Sur, China y Taiwán), aleatorizado y sin enmascaramiento, en el que se comparó el tratamiento con capecitabina más oxaliplatino (XELOX) con la observación exclusivamente, después de la resección D2 del adenocarcinoma gástrico en estadio II y III. Los pacientes recibieron capecitabina oral 2 veces al día en un ciclo de 3 semanas que constaba de 2 semanas de tratamiento y 1 semana sin tratamiento, y oxaliplatino i.v. el día 1 de cada ciclo, o bien se sometieron exclusivamente a observación (sin quimioterapia adyuvante). Se programó la fase de tratamiento del estudio con una duración total de 8 ciclos (24 semanas). La fase de seguimiento se prolongó hasta la fecha del fallecimiento o la última fecha en la que se sabía que el paciente estaba vivo, o bien hasta 2 años después de que se hubiera realizado el análisis de la eficacia completo.

En el estudio se aleatorizó a un total de 1.035 pacientes (población ITT: XELOX = 520, observación = 515). La SSE a los 3 años, variable principal de valoración de la eficacia, se alcanzó en el análisis provisional previsto tras producirse 266 eventos de SSE y según la recomendación del comité de vigilancia de datos independiente (IDMC) de evaluar completamente el estudio. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en el grupo de XELOX en comparación con el grupo en el que únicamente se realizó la observación: HR = 0,56 (IC 95% = 0,44-0,72; $p < 0,0001$). En la fecha límite de obtención de datos clínicos, la proporción de pacientes que no presentaron ningún evento fue mayor en el grupo de XELOX que en el grupo de observación: 79,6% y 68,3%, respectivamente.

La HR de la SG, variable de valoración secundaria, fue de 0,72 (IC 95%: 0,52-1,00; $p = 0,0493$), sin embargo, dado que sólo en el 14% de los pacientes se había notificado un evento de SG en la fecha límite de obtención de datos clínicos, los datos son relativamente inmaduros.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El análisis final de la SSE tras 5 años de seguimiento mostró resultados prácticamente idénticos en lo que se refiere al efecto del tratamiento y las tasas absolutas de supervivencia sin eventos al cabo de 3 años (HR = 0,58; IC 95% = 0,47-0,72; $p < 0,0001$). En cuanto a la SG, la HR observada en el análisis final fue de 0,66 (IC 95% = 0,51-0,85; $p = 0,015$).

Xeloda se ha usado también en combinación con oxaliplatino en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios de la monoterapia con Xeloda indican que éste tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, cáncer colorrectal, y cáncer esofagogástrico avanzado: metanálisis

Se llevó a cabo un metanálisis de 6 ensayos clínicos (estudios SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) para investigar si Xeloda puede sustituir al 5-FU en el tratamiento en monoterapia o politerapia en el cáncer gastrointestinal. El análisis combinado incluye a 3.097 pacientes tratados con regímenes que incluían Xeloda y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contenían 5-FU. La *hazard ratio* de la SG fue de 0,94 (IC 95%: 0,89-1,0; $p = 0,0489$) con los regímenes que contenían Xeloda, lo que indica que no son inferiores a los regímenes que incluyen 5-FU.

Politerapia en el cáncer de mama

En un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado y comparativo (SO14999) se estudió el uso de Xeloda en asociación con docetaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, que incluía una antraciclina. En este ensayo, 255 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 1 semana sin administración) y docetaxel (75 mg/m² en una infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas). Un total de 256 pacientes fueron asignados al tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue superior en el grupo de Xeloda más docetaxel ($p = 0,0126$). La mediana de la supervivencia fue de 442 días con Xeloda más docetaxel y de 352 días con docetaxel solo. La tasa de respuesta objetiva global en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (Xeloda más docetaxel) y del 29,7% (docetaxel solo); $p = 0,0058$. El tiempo transcurrido hasta la progresión o la muerte fue mayor en el grupo de Xeloda más docetaxel ($p < 0,0001$). La mediana de la supervivencia fue de 186 días con Xeloda más docetaxel y de 128 días con docetaxel solo.

Monoterapia en el carcinoma de mama

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos multicéntricos de fase II para determinar el uso de Xeloda en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de un régimen de quimioterapia que contenía un taxano y una antraciclina o en los que no estuviera indicado el tratamiento adicional con antraciclina. En estos ensayos, se trató a un total de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

236 pacientes con Xeloda (1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas y a continuación un periodo de 1 semana sin administración). La tasa de respuesta objetiva global (según la evaluación del investigador) fue del 20% (primer ensayo) y del 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 93 y 98 días, respectivamente. La mediana de la supervivencia fue de 384 y 373 días, respectivamente.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina se absorbe de forma rápida y extensa y posteriormente se transforma en gran medida en los metabolitos 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo afecta mínimamente al ABC de la 5'-DFUR y del metabolito posterior, el 5-FU. Con la dosis de 1.250 mg/m² del día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} en µg/ml) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron de 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46, respectivamente. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{máx} en horas) fue de 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34, respectivamente. Los valores del ABC_{0-∞} en µg·h/ml fueron de 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3, respectivamente.

3.2.2 Distribución

Unión a las proteínas

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

3.2.3 Metabolismo

En una primera etapa, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, la cual se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidina-desaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales.

La formación del 5-FU tiene lugar sobre todo en el propio tumor, por acción de la enzima timidina-fosforilasa (dThdPasa), factor angiogénico tumoral; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida al mínimo.

El ABC del 5-FU es 6-22 veces menor que el registrado tras su administración en inyección i.v. rápida (dosis de 5-FU de 600 mg/m²). Los metabolitos de la capecitabina únicamente adquieren capacidad citotóxica tras convertirse en el 5-FU y sus anabolitos (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción*).

Posteriormente, el 5-FU es catabolizado por la enzima dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD), que es limitante de la velocidad, dando lugar a los metabolitos inactivos dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA) y α-fluoro-β-alanina (FBAL).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.2.4 Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue de 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 y 3,23, respectivamente. Se ha estudiado la farmacocinética de la capecitabina en dosis de 502-3.514 mg/m²/día. Los valores de los parámetros de la capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR medidos los días 1 y 14 fueron similares. El ABC del 5-FU fue un 30-35% superior en el día 14, pero no aumentó más posteriormente (día 22). Dentro del intervalo terapéutico de dosis, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos, a excepción del 5-FU, fue proporcional a la dosis.

Después de la administración oral, los metabolitos de la capecitabina se recogen principalmente en la orina. La mayor parte (95,5%) de la dosis de capecitabina se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, que representa un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta como fármaco inalterado en la orina.

Politerapia

Los estudios de fase I para evaluar el efecto de Xeloda sobre la farmacocinética del docetaxel o del paclitaxel y viceversa no mostraron ningún efecto de Xeloda sobre la farmacocinética del docetaxel o el paclitaxel ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC), como tampoco del docetaxel o el paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR (el principal metabolito de la capecitabina).

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha llevado a cabo un análisis farmacocinético poblacional después del tratamiento con Xeloda, en una dosis de 1.250 mg/m² 2 veces al día, en 505 pacientes con cáncer colorrectal. El sexo, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas al comenzar tratamiento, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, y la concentración de AST y ALT no tuvieron ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

En pacientes con cáncer e insuficiencia hepática leve o moderada debida a la presencia de metástasis hepáticas no se ha observado ningún efecto de interés clínico sobre la bioactivación o la farmacocinética de la capecitabina (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

No existen datos farmacocinéticos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Según un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer e insuficiencia renal entre leve y grave, no hay indicios de que el aclaramiento de creatinina influya en la farmacocinética de la capecitabina o del 5-FU. El aclaramiento de creatinina sí influyó en la exposición sistémica a la 5'-DFUR (aumento del ABC en un 35% cuando el aclaramiento de creatinina disminuía a la mitad) y la FBAL (aumento del ABC en un 114% cuando el aclaramiento de creatinina disminuía a la mitad). La FBAL es un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

metabolito sin actividad antiproliferativa; la 5'-DFUR es el precursor directo del 5-FU (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Ancianos

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional en pacientes de muy diversas edades (27-86 años), incluidos 234 (46%) ≥ 65 años, la edad no influye en la farmacocinética de 5'-DFUR y 5-FU. El ABC de la FBAL aumentó con la edad (un aumento de la edad del 20% se traduce en un incremento del ABC de la FBAL del 15%). Este incremento probablemente se debe a cambios en la función renal (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*, subapartado *Pacientes con insuficiencia renal*).

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se incluyó a 455 pacientes de raza blanca (90,1%), 22 de raza negra (4,4%) y 28 de otras razas o etnias (5,5%), la farmacocinética de Xeloda en los pacientes de raza blanca y los de raza negra fue similar.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.2 Presentación

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Comprimidos recubiertos de 150 mg | 60 |
| Comprimidos recubiertos de 500 mg | 120 |

| |
|--|
| Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños |
|--|

Información de Febrero 2016