



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CAPECITABINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antimetabolitos. Análogos de las pirimidinas.
Código ATC: L01BC06.

3.1. Farmacodinamia

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que actúa como un precursor administrado por vía oral de la porción citotóxica 5 - fluorouracil (5 - FU) y se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5 - FU, la timidinafosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, pero también en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidinafosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5 - FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico al ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5 - FU también conduce a la inhibición del ARN y a la síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5 - FU puede crear una deficiencia de timidina que provoque un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan el 5 - FU con mayor velocidad.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral, capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina.

Distribución.

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

Biotransformación

En primer lugar, capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidinadeaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidinafosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidindehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

Eliminación

Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 y 3,23 respectivamente.

Linealidad

Capecitabina posee una farmacocinética no lineal.

Insuficiencia renal

En pacientes cancerosos con insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. En estudios clínicos se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

En base a los análisis de farmacocinética que incluyeron pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, se observó que la edad no influyó en la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a los cambios en la función renal.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica.

Polimorfismos genéticos

Los tumores con elevada expresión (TS) no responden bien al 5-fluorouracilo (5-FU). El gen que codifica la TS es polimórfico en la región promotora, con lo que los individuos homocigotos para esta variación expresan tres veces más TS sistémica y presentan una menor respuesta al 5-FU. Además, el 5-FU se convierte en fluorodeoxiuridinamonofofato (FdUMP), su metabolito activo, por la acción de la timidinafosforilasa (TP). La actividad de esta enzima es cuatro veces mayor en tejido tumoral que en el sano, lo que favorece una mayor concentración de metabolitos activos en el tumor. Sin embargo, los tumores humanos con TP más elevada son precisamente los que no responden a estos fármacos. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) metaboliza e inactiva a las fluoropirimidinas y, por tanto, las diferencias genéticas en el gen que codifica esta enzima pueden determinar la vida media de estos fármacos, su eficacia y toxicidad. La deficiencia de DPD puede llevar a toxicidad grave por 5-FU, que puede ser fatal. Por el contrario, una expresión tumoral de DPD elevada puede predecir una inactivación rápida y, en consecuencia, una respuesta pobre al fármaco.

Factores étnicos

En base al análisis farmacocinético de la población, que incluyó 455 pacientes de raza blanca (90,1%), 22 pacientes negros (4,4%) y 28 pacientes de otra raza o etnia (5,5%), no hubo diferencias en la farmacocinética de capecitabina entre los pacientes blancos y negros. En pacientes asiáticos (japoneses), dosis múltiples de capecitabina generaron una disminución mayor del 25% de la C_{max} y del AUC con respecto a los caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios toxicológicos de dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a monos cynomolgos y ratones produjo efectos tóxicos reversibles típicos de las fluoropirimidinas, sobre el sistema gastrointestinal, linfoide y hematopoyético.

Con capecitabina se observó toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en monos cynomolgos tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no tras la administración oral repetida (1379 mg/m²/día).

Capecitabina no mostro potencial carcinogénico en ratones en estudios de toxicidad crónica. En los estudios de fertilidad estándar en ratones hembras tratadas con capecitabina; se observó una alteración de la fertilidad que fue reversible después de un descanso terapéutico y en ratones machos aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores, estos efectos también fueron reversibles al retiro del medicamento.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenicidad llevados a cabo en ratones se observó incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenicidad relacionados con la dosis. En monos, dosis altas produjeron abortos y muertes embrionarias, pero ningún signo de teratogenicidad. Capecitabina no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster chino), pero mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los test de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico.

Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en monoterapia o en asociación con oxaliplatino.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico resistente a la quimioterapia citotóxica con una antraciclina en combinación con docetaxel.

Tratamiento de pacientes con cáncer de colon no metastásico, en combinación a otros agentes antineoplásicos.

Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado o metastásico, en combinación con cisplatino.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico: 2500 mg/m²/día en dosis dividida cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en monoterapia o en asociación con oxaliplatino: 2500 mg/m²/día en dosis dividida cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico resistente a la quimioterapia citotóxica con una antraciclina en combinación con docetaxel: 2500 mg/m²/día en dosis dividida cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

Tratamiento de pacientes con cáncer de colon no metastásico, en combinación a otros agentes antineoplásicos: 2500 mg/m²/día en dosis dividida cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado o metastásico, en combinación con Cisplatino: 2000 mg/m²/día en dosis dividida cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

5.2. Dosis máxima

La descrita. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30 - 50 mL/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51 - 80 mL/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir inmediatamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 mL/min, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario el ajuste de la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de estos pacientes.

En combinación con docetaxel, es aconsejable iniciar el tratamiento con una reducción de la dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día), debido a que se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 y de otras reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes ≥ 60 . Si no se observa toxicidad con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No existe una recomendación de uso específica de capecitabina en la población pediátrica para las indicaciones de aprobadas.

Origen étnico

No existen datos al respecto.

Metabolizadores lentos/intermedios/rápidos/ultrarrápidos conocidos de (enzima)

Para metabolizadores lentos con una actividad de 0,53; en caso de no haber ninguna alternativa terapéutica, se recomienda iniciar la terapia con < 25% de la dosis inicial calculada y se debe programar la monitorización terapéutica del fármaco en cuanto se alcance el estado estacionario.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir, se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento combinado, la dosis inicial recomendada de capecitabina puede reducirse a 800 - 1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no tiene efecto alguno en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica de cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de trombocitos $<100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección vírica por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior.

Poco frecuente: Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, abscesos dentales.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Lipoma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Neutropenia, anemia

Poco frecuentes: Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento del tiempo prolongado de protrombina.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Raras: Angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia, deshidratación, disminución del apetito, disminución del peso.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Diabetes, hipopotasemia, alteración del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, depresión.

Poco frecuentes: Estado de confusión, ataques de pánico, humor deprimido, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia.

Poco frecuentes: Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica.

Muy raras: Leucoencefalopatía tóxica.

Raras: Alteración corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

Trastornos oculares

Frecuentes: Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular.

Poco frecuentes: Agudeza visual disminuida, diplopía.

Muy raras: Estenosis del conducto lagrimal.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica/infarto, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones.

Raras: Fibrilación ventricular, prolongación QT, torsade de pointes, bradicardia, vasoespasmo.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Tromboflebitis.

Raras: Trombosis de venas profundas, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, epistaxis, tos, rinorrea.

Poco frecuentes: Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca.

Poco frecuentes: Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, alteración en las pruebas de la función hepática.

Poco frecuentes: Ictericia.

Muy raras: Insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Eritrodisestesia palmoplantar.

Frecuentes: Erupción, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación cutánea, erupción macular, descamación de la piel, dermatitis, alteración de la pigmentación, trastorno ungueal.

Poco frecuentes: Úlcera cutánea, erupción, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, edema de la cara, púrpura. Síndrome de hipersensibilización a la radiación.

Raras: Lupus eritematoso cutáneo, reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, artralgia.

Poco frecuentes: Edema de las articulaciones, dolor de huesos, dolor facial, rigidez musculoesqueléticos, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, astenia.

Frecuentes: Pirexia, letargia, edema periférico, malestar, dolor torácico.

Poco frecuente: Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Ampollas, sobredosis.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Anticoagulantes derivados de cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de la coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se produjeron desde algunos días hasta varios meses tras iniciar el tratamiento con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Esto se debe a que capecitabina inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse con regularidad para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Ácido folínico/Acido fólico

El ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico.

Alimentos

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

Alopurinol

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

Antiácido

Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio pueden actuar sobre la farmacocinética de capecitabina. Producen un pequeño aumento de

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); pero no tienen ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Bevacizumab

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

Fenitoína

Durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína, se ha observado un incremento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha producido síntomas de intoxicación por fenitoína. Se debe monitorizar con regularidad a los pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumentos en la concentración plasmática de fenitoína.

Interferón alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina fue de 2.000 mg/m² por día mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.

Oxaliplatino

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

Radioterapia

La DMT de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre sorivudina y 5-FU, originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa que produce sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente mortal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse concomitantemente con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina.

Debe existir un periodo de espera de al menos 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina y el comienzo del tratamiento con capecitabina.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en las pruebas de laboratorio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse rápidamente. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y corregir la deshidratación. El tratamiento no se debe reiniciar hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis deben realizarse según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesiapalmoplantar 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 los pacientes incapacidad para trabajar o realizar las actividades de su vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 o 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.

Se ha asociado cardiotoxicidad al tratamiento con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

en el electrocardiograma (incluyendo casos muy raros de prolongación del intervalo QT).

Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se ha descrito arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes, y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía.

Se ha observado hipo o hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca importante, arritmias y angina de pecho.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (p. ej. loperamida).

El NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción. La diarrea de grado 4 es un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis debe realizarse según sea necesario.

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía, en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos, ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con capecitabina.

En los pacientes que reciben terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

Insuficiencia hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN. ¿El

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $>3,0 \times \text{ULN}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $> 2,5 \times \text{ULN}$? Debe monitorizarse el funcionalismo hepático en pacientes con alteraciones hepáticas. En caso de hiperbilirrubinemia severa, suspenda el tratamiento hasta su resolución.

Insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 50 mL/min) con respecto a la población normal. Vigilar la función renal y ajustar las dosis según el clearance de creatinina.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

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

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01 - 0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con capecitabina.

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3 - 9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con capecitabina a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

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

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

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p.e. combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

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

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

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

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

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

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que detienen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre > 16 ng/mL y < 150 ng/mL se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre > 150 ng/mL se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Reacciones cutáneas graves

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

8.2. Embarazo

No existen estudios sobre el uso de capecitabina en mujeres embarazadas; sin embargo, se debe asumir que Capecitabina puede causar daño fetal si se administra en mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenicidad en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos hallazgos constituyen efectos previsibles de los derivados de fluoropirimidina. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se detectaron cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Capecitabina está contraindicada en el periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a capecitabina, a fluorouracilo o alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,

En pacientes con insuficiencia hepática grave.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min).

Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea.

10.2. Tratamiento

El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2022.