

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	XENEVIA 500 (Capecitabina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 12 blísteres de PP/AL/PVC/PVDC con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	ICLOS URUGUAY S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-091-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	20 de noviembre de 2018.
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Capecitabina	500,0 mg
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Xenevia 500 está indicado como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes), tras cirugía de resección completa del tumor primario, cuando la monoterapia con fluoropirimidinas es de preferencia.

Xenevia 500 está indicado como primera línea de tratamiento para el cáncer colorrectal, no resecable, avanzado o metastásico en combinación con oxaliplatino.

Xenevia 500 en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina

Xenevia 500 está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos (paclitaxel) y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

Xenevia 500 está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado o metastásico en combinación con un régimen que incluya epirubicina y oxaliplatino o cisplatino.

### Contraindicaciones:

Antecedentes de reacciones adversas graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes incluidos o a 5-fluorouracilo.

En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

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

Durante el embarazo y la lactancia.

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

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

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

#### General

Xenevia 500 solamente debe ser prescrito y monitorizado su tratamiento por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no necesariamente requieren de la discontinuación del tratamiento, aunque en ciertos casos puede ser necesaria un ajuste de dosis o suspensión (ver administración y posología). Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis, el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar) y angioedema (hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, picor y erupciones).

#### Angioedema.

Busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas; es posible que necesite tratamiento médico urgente: hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta que dificulta tragar o respirar, picor y erupciones. Podría ser un signo de angioedema.

#### Diarrea.

Capecitabina puede producir diarrea, en algunos casos severa. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día ó deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver dosis y administración).

Si se observa una diarrea de grado 2 (o mayor, hasta 4), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido y controlado las causas desencadenantes o hasta que se retroceda a la intensidad grado 1 de diarrea. Se han reportado casos de enterocolitis necrotizante.

Deshidratación. La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez.

La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.

#### Síndrome mano-pie

También conocido como reacción tóxica cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El tiempo medio de aparición de este fenómeno fue de 79 días (rango de 11 a 360 días), con un rango de severidad de los grados 1 a 3 para los pacientes que recibieron monoterapia con capecitabina en el tratamiento del cáncer metastásico.

El síndrome mano-pie de grado 1 está caracterizado por los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta un síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse.

Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad. Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas y capecitabina, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, muerte súbita, cardiomiopatía y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria.

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

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

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

Coagulopatias. En los pacientes que reciban tratamiento 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 (ver interacciones).

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  $>3,0 \times \text{ULN}$  o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5 \times \text{ULN}$ . El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ .

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

Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD). Raramente se ha asociado con el 5-Fluoroacilo (5-FU) toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD, (por ejemplo estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). No se puede excluir ya que existe una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente graves del 5-FU. Los pacientes con probada deficiencia de DPD no deben ser tratados con capecitabina. En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Una interrupción permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica, del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

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.

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.

#### Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/\text{L}$  y/o recuento de trombocitos  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  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  $1,0 \times 10^9/\text{L}$  o que el recuento de plaquetas cae por debajo de  $75 \times 10^9/\text{L}$ , se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

#### **Efectos indeseables:**

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

#### Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 5

para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 6 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia:

En la tabla 5 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1900 pacientes. Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

TABLA 5 - RESUMEN DE LAS RAMS NOTIFICADAS EN PACIENTES TRATADOS CON CAPECITABINA EN MONOTERAPIA

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</i>	-	-	Lipoma	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia,	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasma (rara)

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar**	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilización, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección Advertencias y Precauciones)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en</i>	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico,	Edema, Escalofríos, Sintomatología	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	Muy Frecuentes  Todos los grados	Frecuentes  Todos los grados	Poco Frecuentes  <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras  (Experiencia post-comercialización)
<i>el lugar de la administración</i>		Malestar, Dolor torácico	gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

\*\* Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares

#### Capecitabina en terapia de combinación

La tabla siguiente recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (ver tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (ej. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla de Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes</b>  <i>Todos los grados</i>	<b>Frecuentes</b>  <i>Todos los grados</i>	<b>Raras/Muy raras</b>  (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, *Infección, Herpes oral	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Raras/Muy raras</b> <b>(Experiencia post-comercialización)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, +Neutropenia febril	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto	
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, +Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión	

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Raras/Muy raras</b> <b>(Experiencia post-comercialización)</b>
		abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Alteración de la función hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, Debilidad, *Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, *Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión	

\*Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

*Síndrome mano-pie*

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día en los días 1 al

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

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1\* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ?1).

#### Diarrea

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1\*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

#### Cardiotoxicidad

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

#### Encefalopatía

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos:

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

#### Poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorectal, gástrico y de mama, no se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 18 años.

#### Pacientes de edad avanzada

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

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

#### Sexo

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### **Posología y modo de administración:**

Los comprimidos de XENEVIA 500 deberían tomarse enteros, sin masticar el comprimido ni tritularlo, con abundante agua unos 30 minutos después de la comida.

El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de XENEVIA 500 de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup> se recoge en las tablas 1 y 2 respectivamente.

#### Cálculo de la dosis de Xenevia 500

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para un nivel de dosis inicial de capecitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> (dos veces al día)

Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por adm. (mg)	Dosis por adm. (mg)
≤1,26	1500	0	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	0	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	0	5	1950	1300
2,07 - 2,178	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup>.

Nivel de dosis de 1000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)					
	Dosis completa 1000 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por adm.(mg)	150 mg	500 mg	Dosis por adm.(mg)	Dosis por adm. (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable.

Posología inicial recomendada:

Xenevia 500 en el Cáncer de colón, colorrectal metastásico y de mama como monoterapia, adyuvante en el cáncer colorrectal y cáncer de mama metastásico

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia es de  $1.250 \text{ mg/m}^2$  administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de  $2.500 \text{ mg/m}^2$ ) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días, administrada como ciclos de 3 semanas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) es de 6 meses [por ejemplo capecitabina vía oral a razón de  $1.250 \text{ mg/m}^2$  administrados dos veces al día durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días, administrada como ciclos de 3 semanas, por un total de 8 ciclos, es decir 24 semanas].

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$  cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a  $625 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es  $800 \text{ mg/m}^2$  cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con  $200 \text{ mg/m}^2$  de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye 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 del 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.

Xenevia 500 en combinación con docetaxel (cáncer de mama metastásico)

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina es de  $1.250 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de  $75 \text{ mg/m}^2$  en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Guía de ajustes posológicos durante el tratamiento:

#### General

La dosificación de capecitabina debería ser individualizada para optimizar el manejo del paciente, los pacientes deberían ser cuidadosamente monitorizados por la posible toxicidad del fármaco y la dosis de capecitabina debería ser modificada para adecuarse a la tolerancia al tratamiento de cada individuo.

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. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas; sino que el paciente continuará los ciclos de tratamiento previstos.

Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave.

La dosis de fenitoína y los anticoagulantes cumarínicos (warfarina) tendrá que ser reducidas cuando se administren concomitantemente con capecitabina.

Xenevia 500 en el Cáncer de colorrectal metastásico como monoterapia, adyuvante en el cáncer colorrectal y cáncer de mama metastásico

A continuación, se incluyen las modificaciones posológicas de capecitabina, recomendadas para el manejo de los efectos adversos en función de la toxicidad:

Tabla 3. Pauta recomendada de modificación de dosis de capecitabina

<b>Grados de toxicidad*</b>	<b>Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento</b>	<b>Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)</b>
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2ª aparición		75%
3ª aparición		50%
4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 3</i>		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2ª aparición		50%
3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 4</i>		
1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

\*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia.

#### 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.

Xenevia 500 en combinación con docetaxel (cáncer de mama metastásico)

La modificación de dosis de capecitabina debería realizarse en función de la tabla 3. Al comienzo de un ciclo de tratamiento, si estuviera indicado un retraso del tratamiento para cualquiera de los 2 fármacos (capecitabina o docetaxel), la administración de ambos fármacos será demorada hasta que los requerimientos de reinicio se hayan alcanzado.

En la tabla siguiente se muestra la reducción de dosis de docetaxel cuando se administra junto con capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reducción de dosis de docetaxel en combinación con capecitabina

<b>Grados de toxicidad NCIC</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
-1ª aparición	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis inicial de 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis de 55 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Discontinuar el tratamiento con docetaxel
-2ª aparición	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis de 55 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Discontinuar el tratamiento con docetaxel	-
-3ª aparición	Discontinuar el tratamiento con docetaxel	-	-

#### Ajustes de la dosis inicial en poblaciones especiales

##### Insuficiencia hepática

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

##### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51 a 80 ml/min) no se recomienda un ajuste de la dosis inicial de capecitabina. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 2, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de capecitabina cuando es usada tanto en monoterapia como en combinación con docetaxel (de 1250 mg/m<sup>2</sup> a 950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). Posteriores ajustes de dosis se

recomiendan tal como está indicado en las tablas 2 y 3 (dependiendo del régimen) si un paciente desarrolla efectos adversos grado 2 a 4 (ver advertencias y precauciones). Las recomendaciones de ajuste de dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal moderada se aplican tanto a la monoterapia con capecitabina como a la combinación de esta con docetaxel.

Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Xenevia 500.

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault, como se muestra a continuación]).

Ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{Clearance de creatinina para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) (\text{peso corporal [kg]})}{(72) (\text{creatinina plasmática [mg/dL]})}$$

Clearance de creatinina para las mujeres = 0.85 × valor de varones

Pacientes de edad avanzada

Se aconseja una cuidadosa monitorización de los efectos de capecitabina en los pacientes ≥ 60 años. No hay suficientes datos como para recomendaciones de dosificación en este grupo de pacientes.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Sustratos del citocromo P-450 2C9: Aparte de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína).

Anticoagulantes derivados de cumarina.

Se han reportado alteraciones de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metástasis hepáticas.

Se observó que al administrar una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina puede aumentar el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Estos resultados parecen indicar que la capecitabina y sus metabolitos inhiben la isoenzima 2C9 del Citocromo P450, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína.

Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar cualquier aumento en la concentración

plasmática de fenitoína, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fenitoína.

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína. Se presume que la causa de esta elevación en las concentraciones plasmáticas de fenitoína sería debido a que capecitabina y sus metabolitos inhiben la isoenzima 2C9 del Citocromo P450.

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

Sorivudina y análogos: se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.

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

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

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

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

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

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

#### Interacción con alimentos

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

están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad de gestación deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, la lactancia debe ser interrumpida mientras se recibe tratamiento con capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de Xeloda se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones. La diálisis podría ser de utilidad en la reducción de las concentraciones de los metabolitos circulantes (5'-dFUR). Una dosis simple de capecitabina superior a 2000 mg/Kg no fue mortal para ratones, ratas y monos (2.4; 4.8 y 9.6 veces la dosis recomendada en el hombre en base a la superficie corporal).

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01BC06

Grupo Farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01B: Antimetabolitos, L01BC: Análogos de las pirimidinas

Xenevia® es un antineoplásico, de acción citotóxica que destruye las células tumorales. Xenevia® cuyo ingrediente activo es la Capecitabina (dFdC), es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. Los metabolitos del 5-FU causan daño celular por 2 mecanismos. En primer término, el 5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) y el cofactor de folato (N5-10-methylenetetrahydrofolate) se unen a la timidilata sintetasa (TS), bloqueando la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), de manera que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular.

En segundo término, las enzimas de la transcripción nuclear pueden incorporar erróneamente 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) en lugar de la uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis del ARN, este error metabólico puede interferir con el procesamiento del ARN y la síntesis proteica.

Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción.** Tras la administración oral de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 veces al día a pacientes con cáncer, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. Capecitabina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) en unas 1,5 horas con un pico posterior del 5-FU a las 2 horas.

La administración con los alimentos reduce la velocidad y la tasa de absorción de la capecitabina, modifica el valor de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el ABC con una reducción media de un 60 y 35% respectivamente.

La Cmax y el ABC<sub>0-∞</sub> del 5-FU también se redujeron por la comida un 43% y 21% respectivamente. La comida retrasó el tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax en horas) a 1.50 para la capecitabina y el 5-FU.

**Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, de la capecitabina y sus metabolitos (5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU) fue menor al 60% (en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente). La capecitabina tiene un bajo potencial para interacciones farmacocinéticas relacionadas a la unión a proteínas plasmáticas.

**Biotransformación y metabolismo.** La capecitabina es extensamente metabolizada a 5-FU. En el hígado la carboxilesterasa hidroliza a la mayoría del compuesto 5'-DFCR. La citidina deaminasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos incluso los tumores, convierte subsecuentemente al 5'-DFCR en 5-FU. La enzima timidina fosforilasa (dThyPase) entonces hidroliza al 5'-DFUR a el farmaco activo 5-FU.

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.

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 2,9 (oscilo de 0,9 a 8,0). Estas relaciones no han sido evaluadas en pacientes con cáncer de mama o comparado con la infusión de 5-FU.

Posteriormente la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD), hidrogena al 5-FU el producto del metabolismo de capecitabina, a uno mucho menos tóxico el 5-fluoro-5,6 dihidro-fluorouracil (FUH2). La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropionico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el

FUPA a  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. También se ha determinado que capecitabina y sus metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL) no inhiben el metabolismo de los sustratos de prueba por las isoenzimas de citocromo P450: 1A2, 2A6, 3A4, 2C19, 2D6 y 2E1.

Eliminación. La capecitabina y sus metabolitos 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, y 5-FU fue 0.85 y, 0.76 respectivamente.

Terapia en combinación. Los ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel ( $C_{max}$  y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales. Se han realizado análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina en pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, que indicaron que el sexo, la raza, la edad, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepática: Según evaluaciones farmacocinéticas realizadas 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 (tanto la  $C_{max}$  y el  $ABC_{0-\infty}$  se incrementaron un 60%) si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. Por lo que se deberá ser cuidadoso al administrar capecitabina en este tipo de paciente.

No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver en precauciones y advertencias).

Pacientes con insuficiencia renal. En base a evaluaciones de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, tratados con capecitabina, se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (42% de incremento en el AUC) y a FBAL (85% de aumento del AUC) cuando existe una insuficiencia renal moderada. Estas cifras aumentan a un 258 % y 71% respectivamente cuando se usa el fármaco en insuficiencia renal severa. FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa. La exposición sistémica de capecitabina se incrementa un 25% tanto en pacientes con insuficiencia renal moderada como severa (ver dosis y administración, precauciones y advertencias, uso en poblaciones especiales).

Efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de warfarina. La administración crónica de capecitabina a pacientes con cáncer con una dosis única de 20 mg de warfarina aumentó el ABC de S-warfarina en un 57% y disminuyó su aclaramiento en un 37%, la línea basal del ABC corregido del INR en estos pacientes aumentó en 2,8 veces, y el máximo valor medio observado la INR se incrementó en un 91% (ver Interacciones con otros medicamentos).

Efecto de los antiácidos sobre la farmacocinética de capecitabina. Cuando se administró un antiácido con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, inmediatamente después de capecitabina en pacientes con cáncer, el ABC y la  $C_{max}$  aumentaron en un 16% y 35%, respectivamente, para capecitabina y en un 18% y 22%, respectivamente, para 5'-DFCR. No se observó efecto en los otros tres principales metabolitos de capecitabina (5'-DFUR, 5-FU, FBAL).

Efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa. Se evaluó el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y el efecto de docetaxel en la farmacocinética de capecitabina en pacientes con tumores sólidos.

La capecitabina mostró que no tiene efecto sobre la farmacocinética de docetaxel (Cmax y AUC) y docetaxel no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la capecitabina y el precursor de 5-FU 5'-DFUR.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 29 de febrero de 2024.