

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	XELODA® (Capecitabina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 12 blísteres de PVC-PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza. 1. SHANGAI ROCHE PHARMACEUTICALS LTD, Shanghai, China.
Fabricante, país:	2. EXCELLA GMBH & CO.KG, Feucht, Alemania. Producto terminado 3. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-09-062-L01
Fecha de Inscripción:	9 de abril de 2009
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Capecitabina	500,0 mg
Lactosa anhidra	52,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama:

Xeloda en asociación con docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento anterior debe haber incluido una antraciclina. Xeloda está indicado asimismo en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a los taxanos y la quimioterapia con antraciclinas o cuando no está indicado proseguir el tratamiento antraciclínico.

Cáncer colorrectal:

Xeloda está indicado como tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

Xeloda está indicado como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico:

Xeloda está indicado como tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado.

Contraindicaciones:

Xeloda está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o a cualquier otro de sus componentes.

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

En pacientes con ausencia completa probada de actividad de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

Xeloda no debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia.

Xeloda no debe ser administrado en pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,

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

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

Si existen contraindicaciones de alguno de los compuestos de un régimen politerápico, ese compuesto no debe utilizarse.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

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

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.

Complicaciones oftalmológicas: Los paciente 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.

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

Xeloda puede inducir el síndrome palmoplantar (también conocido como síndrome mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia), un efecto tóxico cutáneo. El síndrome mano-pie persistente o grave (de grado ≥ 2) puede dar lugar, con el tiempo, a la pérdida de las huellas digitales, lo que podría repercutir en la identificación del paciente. En los pacientes tratados con Xeloda en monoterapia por enfermedad metastásica, la mediana de duración hasta su presentación fue de 79 días (de 11 a 360 días), alcanzando una intensidad de grado 1 a 3. El síndrome palmoplantar de grado 1 se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El de grado 2 se caracteriza por eritema y tumefacción dolorosos de las manos o los pies, acompañados a veces de molestias en la realización de las actividades diarias del paciente. El de grado 3 se caracteriza por descamación húmeda, ulceración, vesiculación o dolor intenso en las manos o los pies, acompañados a veces de fuertes molestias que impiden al paciente trabajar o realizar sus actividades diarias. Si se presenta este síndrome en grado 2 o 3, debe retirarse Xeloda hasta su resolución o la disminución de la intensidad al grado 1. En los pacientes que hayan sufrido este síndrome en grado 3, las dosis siguientes de Xeloda deben reducirse (v. 2.2 Posología y forma de administración). Si se utilizan Xeloda y cisplatino en asociación, no se recomienda la administración de vitamina B6 (piridoxina) como tratamiento sintomático o profiláctico secundario del síndrome palmoplantar, pues, según algunos informes publicados, podría reducir la eficacia del cisplatino. Existen algunos datos indicativos de que el dexpanthenol es eficaz en la prevención del síndrome palmoplantar en pacientes tratados con Xeloda.

Xeloda puede provocar hiperbilirrubinemia. Debe interrumpirse el tratamiento con Xeloda si la concentración de bilirrubina aumenta tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) o las aminotransferasas hepáticas (ALAT, ASAT) aumentan dos veces y media por encima del LSN. El tratamiento puede restablecerse cuando la bilirrubina descienda a $< 3,0$ veces el LSN o las aminotransferasas disminuyan a $< 2,5$ veces el LSN.

En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de una dosis única de warfarina se observó un incremento significativo del ABC (área de la curva de concentraciones plasmáticas) medio (+ 57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por la capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban tratamiento concomitante con Xeloda y anticoagulantes cumarínicos por vía oral, se debe vigilar estrechamente su respuesta anticoagulante (índice normalizado internacional [INR] o tiempo de protrombina [TP]) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (v. 2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias

Diarrea: Xeloda puede provocar diarrea, en ocasiones intensa. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea intensa y, si llegan a deshidratarse, se les administrarán líquidos y electrolitos. Se debe iniciar lo antes posible un tratamiento

antidiarreico estándar (por ejemplo: con loperamida) médicamente adecuado. Si es preciso, puede reducirse la dosis (v. 2.2 Posología y forma de administración).

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

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

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

Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad de la DPD (por ejemplo estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad). Los pacientes con actividad baja o sin actividad DPD, una enzima implicada en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, se sabe que los pacientes con determinadas mutaciones homocigotas o determinadas mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD que pueden provocar una ausencia total o casi total de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o que cause la muerte y no deben tratarse con Xeloda. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia total de actividad DPD.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen DPYD) y donde se considere que los beneficios de Xeloda superan los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen de quimioterapia sin fluoropirimidinas alternativo), deben tratarse con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad. No hay datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades amenazantes para la vida, como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basada en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes tratados con Xeloda deben mantenerse bajo estrecha vigilancia para detectar cualquier posible efecto secundario. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no requieren la retirada definitiva del medicamento, aunque sí puede ser necesario interrumpir el tratamiento de forma pasajera o reducir la dosis (v. también 2.2 Posología y forma de administración).

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

Las RMA consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con Xeloda corresponden a estudios clínicos realizados con Xeloda en monoterapia (tratamiento adyuvante en el cáncer de colon, el cáncer colorrectal metastásico y el cáncer de mama metastásico) y estudios clínicos con Xeloda en asociación con diversos regímenes quimioterápicos para múltiples indicaciones. Las RA se han categorizado en las tablas siguientes de acuerdo con la incidencia más alta hallada en el análisis de los datos agrupados de siete estudios clínicos. Las RA están enumeradas dentro de cada grupo de frecuencia por orden descendente de gravedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 5/100$ a $< 1/10$ o infrecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Xeloda en monoterapia

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

Tabla 4 Resumen de las RMA notificadas en > 5% de los pacientes tratados con Xeloda en monoterapia

Sistema orgánico RA	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 5\%$ a $< 10\%$)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%)	Deshidratación (G3/4: 3%) Apetito disminuido (G3/4: $< 1\%$)
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, Disgeusia (G3/4: $< 1\%$) Cefalea (G3/4: $< 1\%$) Mareos (excl. el vértigo) (G3/4: $< 1\%$)
Trastornos oculares		Lagrimación aumentada Conjuntivitis (G3/4: $< 1\%$)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 13%) Vómitos (G3/4: 4%) Náuseas (G3/4: 4%) Estomatitis (todos los casos)* (G3/4: 4%) Dolor abdominal (G3/4: 3%)	Estreñimiento (G3/4: $< 1\%$) Dolor epigástrico (G3/4: $< 1\%$) Dispepsia (G3/4: $< 1\%$)
Trastornos del sistema hepatobiliar		Hiperbilirrubinemia (G3/4: 1%)
Trastornos de la piel y	Eritrodisestesia palmo-	Exantema,

del tejido subcutáneo	plantar **(G3/4: 17%) Dermatitis (G3/4: < 1%)	Alopecia, Eritema (G3/4: 1%) Piel seca (G3/4: < 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3%) Letargia (G3/4: < 1%)	Pirexia (G3/4: < 1%) Debilidad (G3/4: < 1%) Astenia (G3/4: < 1%)

* Estomatitis, mucositis, ulceración de la mucosa, úlcera bucal

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

Fisuras cutáneas como mínimo remotamente relacionadas con Xeloda se notificaron en menos del 2% de los pacientes en siete estudios clínicos terminados (n = 949).

La siguiente lista de RMA, todas ellas bien conocidas con los tratamientos fluoropirimidínicos, se notificaron como al menos remotamente relacionadas con Xeloda en menos del 5% de los 949 pacientes incluidos en siete estudios clínicos ya terminados:

Trastornos gastrointestinales: boca seca, flatulencia, RMA relacionadas con la inflamación o la ulceración de las mucosas (como esofagitis, gastritis, duodenitis, colitis y hemorragia digestiva).

Trastornos cardíacos: edema de las extremidades inferiores, dolor precordial (incluida la angina de pecho), miocardiopatía, isquemia miocárdica (o infarto agudo de miocardio), insuficiencia cardíaca, muerte súbita, taquicardia, arritmias auriculares (incluida la fibrilación auricular) y extrasistolia ventricular.

Trastornos del sistema nervioso: insomnio, confusión, encefalopatía, signos cerebelosos (por ejemplo.: ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, descoordinación).

Infecciones e infestaciones: RMA relacionadas con mielodepresión, inmunodepresión o alteración de las barreras mucosas, como infecciones locales y generales fatales (de origen bacteriano, vírico o fúngico) y sepsis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, depresión de la médula o sea, pancitopenia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: prurito, exfoliación localizada, hiperpigmentación cutánea, trastornos de las uñas, reacciones de fotosensibilidad, síndrome de posradiación.

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración: dolor en las extremidades, dolor torácico (no cardíaco).

Ojos: irritación ocular.

Aparato respiratorio: disnea, tos.

Aparato locomotor: dolor de espalda, mialgia, artralgia.

Trastornos psíquicos: depresión.

Se han descrito casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica tanto en la fase de investigación clínica como después de la comercialización, pero sin que se determinara una relación causal con el tratamiento con Xeloda.

Xeloda en politerapia

La tabla 5 recoge las RA asociadas a Xeloda en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones y que se produjeron además de las observadas con el uso en monoterapia y/o con una frecuencia mayor. El perfil de seguridad era similar en todas las indicaciones y con todas las pautas politerápicas. Estas reacciones se produjeron en al menos el 5% de los pacientes tratados con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos. Las reacciones adversas se han categorizado en esta tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Algunas de las reacciones adversas son habituales en la quimioterapia (por ejemplo: neuropatía sensorial periférica con docetaxel u oxaliplatino) o con el bevacizumab (por ejemplo: hipertensión arterial) ahora bien, no cabe excluir la agudización en el tratamiento con Xeloda.

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

Sistema orgánico Acontecimiento adverso	Muy frecuente ≥ 10%	Frecuente ≥ 5% a < 10%
Infecciones e infestaciones		Infecciones+ Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutrocitopenia + Leucocitopenia + Neutrocitopenia febril + Trombocitopenia + Anemia +	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Apetito disminuido	Hipopotasemia Adelgazamiento
Trastornos psiquiátricos		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Neuropatía sensorial periférica Neuropatía Parestesias Disgeusia Disestesia Cefalea	Hipoestesia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo, dolor de oídos
Trastornos oculares	Lagrimación aumentada	
Trastornos vasculares	Trombosis/embolia Hipertensión Edema de las extremidades inferiores	
Aparato respiratorio	Disestesia faríngea Dolor de garganta	Epistaxis Disfonía Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Trastorno de las uñas	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia Dolor en una extremidad	Dolor mandibular Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia Debilidad	Fiebre + Dolor Intolerancia a la temperatura

Frecuencias basadas en los AR de todos los grados salvo en los casos marcados con +, que se basan en las AR de grado 3/4 únicamente.

Sexo

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 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). 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.

Se han descrito con frecuencia reacciones de hipersensibilidad (2%) e isquemia cardíaca/infarto cardíaco (3%) con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos, pero en menos del 5% de los pacientes.

Las RA con una frecuencia escasa o infrecuente notificada con Xeloda en combinación con otros quimioterápicos concuerdan con las notificadas con Xeloda en monoterapia o el producto usado en combinación en monoterapia (v. información para el prescriptor del producto usado en combinación).

Alteraciones analíticas

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

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

Parámetro ^a	Xeloda, dos dosis diarias de 1.250 mg /m², en administración intermitente
	Pacientes con anomalías de grado 3 o 4 (%)
Aumento de la ALAT (GPT)	1,6
Aumento de la ASAT (GOT)	1,1
Aumento de la fosfatasa alcalina	3,5
Aumento del calcio	1,1
Disminución del calcio	2,3
Disminución de los granulocitos	0,3
Disminución de la hemoglobina	3,1
Disminución de los linfocitos	44,4
Disminución de los neutrófilos	3,6
Disminución de los neutrófilos/granulocitos	2,4
Disminución de las plaquetas	2,0
Disminución del potasio	0,3
Aumento de la creatinina sérica	0,5
Disminución del sodio	0,4
Aumento de la bilirrubina	20
Hiperglucemia	4,4

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

Experiencia tras la comercialización

Las RMA indicadas a continuación se han notificado tras la comercialización:

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda secundaria a la deshidratación (v. 2.4 Advertencias y precauciones)	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Leucoencefalopatía tóxica	Desconocida
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lupus eritematoso cutáneo Reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (v. 2.4 Advertencias y precauciones)	Muy rara
Trastornos oculares	Estenosis del conducto lacrimal NEOM, trastornos corneales, incluida la queratitis	Muy rara

Posología y método de administración:

Dosis habitual

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

En monoterapia:

Cáncer de colon, colorrectal y de mama:

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

Politerapia

Cáncer de mama:

En asociación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Xeloda es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguida de 7 días de reposo farmacológico, y la de docetaxel, de 75 mg/m² en infusión intravenosa (i.v.) de 1 hora, cada 3 semanas.

De acuerdo con la información sobre el docetaxel, en los pacientes tratados con Xeloda junto con docetaxel debe iniciarse una premedicación antes de administrarse el docetaxel.

Cáncer colorrectal y gástrico:

En politerapia (excepto con Irinotecan), la dosis inicial recomendada de Xeloda es de 800-1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguida de 7 días de reposo farmacológico, o 625 mg/m² dos veces al día si la administración es continua (para más información, v. 3.1.2 Ensayos Clínicos/Eficacia).

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

La inclusión del bevacizumab en un régimen politerápico no afecta a la dosis inicial de Xeloda.

De acuerdo con la información sobre el cisplatino, en los pacientes que reciban Xeloda junto con cisplatino debe iniciarse una premedicación antiemética y suficientemente hidratante antes de administrarse el cisplatino.

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

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

	Dosis de 1.250 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1.250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
□ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27 - 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
□ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

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

	Dosis de 1.000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1.000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
□ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
□ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Información general:

La toxicidad de Xeloda se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificando la dosis de Xeloda (interrupción de la medicación o reducción posológica). Una vez reducida la dosis, no deberá incrementarse después en ningún momento.

Si el médico considera improbable que un efecto tóxico pueda volverse grave o poner en peligro la vida del paciente, podrá continuar el tratamiento con la misma dosis sin reducción o interrupción.

En presencia de acontecimientos adversos de grado 1 no se recomienda ajustar la dosis. Si los acontecimientos adversos son de grado 2 o 3, debe interrumpirse la administración de Xeloda. Una vez que el acontecimiento adverso haya desaparecido o disminuido de intensidad al grado 1, puede restablecerse el tratamiento con la dosis completa de Xeloda o, si es preciso, ajustada según la tabla 3. De presentarse una reacción de grado 4, se retirará Xeloda hasta su resolución o disminución al grado 1, para reinstaurarse después su administración con la mitad de la dosis original. A los pacientes en tratamiento con Xeloda se les debe informar sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento si experimentan toxicidad moderada o grave. No se sustituirán las dosis de Xeloda omitidas por toxicidad.

Hematología: No se administrará Xeloda a pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$. Si un análisis de laboratorio no programado durante un ciclo de tratamiento revela toxicidad hematológica de grado 3 o 4, se retirará Xeloda.

La tabla siguiente recoge las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad asociada a Xeloda.

Tabla 3 Reducción posológica de Xeloda

Toxicidad, grado NCIC*	Cambio de la dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste posológico en el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
Grado 1	Mantenimiento de la dosis	Mantenimiento de la dosis
Grado 2		
1. ^a aparición	Interrupción hasta que remita al grado 0-1	100%
2. ^a aparición		75%
3. ^a aparición		50%
4. ^a aparición	Suspensión definitiva del tratamiento	No procede
Grado 3		
1. ^a aparición	Interrupción hasta que remita al grado 0-1	75%
2. ^a aparición		50%
3. ^a aparición	Suspensión definitiva del tratamiento	No procede
Grado 4		
1. ^a aparición	Suspensión definitiva del tratamiento o, si el médico lo considera más conveniente para el paciente, interrupción hasta que remita al grado 0-1	50%
2. ^a aparición	Suspensión definitiva del tratamiento	No procede

Toxicidad, grado NCIC*	Cambio de la dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste posológico en el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
	tratamiento	

- * Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTC), versión 1, o los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de las Reacciones Adversas (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU., versión 3.0. Acerca del síndrome palmoplantar y de la hiperbilirrubinemia, v. 2.4 Advertencias y precauciones.

Politerapia general

Los cambios posológicos por toxicidad cuando Xeloda se utilice en asociación con otros tratamientos deben realizarse según la tabla 3 (v. más arriba) por lo que respecta a Xeloda y de acuerdo con la información para el prescriptor del otro u otros compuestos.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento debe posponerse la administración de Xeloda o del otro u otros compuestos, se pospondrá la administración de todos los medicamentos hasta que se den los requisitos para comenzar con todos.

Si el médico considera que la toxicidad durante un ciclo de tratamiento no está relacionada con Xeloda, debe mantenerse la administración de Xeloda y ajustarse la dosis del otro u otros medicamentos de acuerdo con la respectiva información para el prescriptor.

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

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

Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

En caso de insuficiencia hepática leve o moderada a causa de metástasis hepáticas, no es necesario ajustar la dosis inicial. Ahora bien, a tales pacientes se los debe vigilar estrechamente (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones). En pacientes con insuficiencia hepática grave no se han realizado estudios.

Insuficiencia renal

En los pacientes con una insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min [Cockcroft y Gault]) basal se recomienda disminuir la dosis de Xeloda al 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En los pacientes con un ligero deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min) no se considera necesario reducir la dosis inicial.

Si se presenta algún acontecimiento adverso de grado 2, 3 o 4, se recomienda interrumpir inmediatamente el tratamiento y mantener en estrecha vigilancia al paciente; después, se ajustará la dosis como se indica en la tabla 3 (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). Si el aclaramiento calculado de creatinina desciende durante el tratamiento por debajo de 30 ml/min, se retirará Xeloda. Las recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en

pacientes con deterioro moderado de la función renal son válidas tanto para la monoterapia como para el uso politerápico. Para el cálculo de la dosis, v. tablas 1 y 2.

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Xeloda en los niños.

Ancianos

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

Cuando se ha utilizado Xeloda en asociación con otros compuestos, los pacientes ancianos (≥ 65 años) han experimentado más reacciones medicamentosas adversas (RMA) de Grado 3 o 4 y más RMA que han obligado a suspender la administración que los pacientes más jóvenes. Por tanto, se aconseja una cuidadosa vigilancia de los pacientes ancianos.

En asociación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento y de acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento entre los pacientes de 60 o más años. Para los pacientes de 60 o más años tratados con la asociación de Xeloda y docetaxel se aconseja empezar el tratamiento con una dosis de Xeloda reducida al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Para el cálculo de la dosis, v. tabla 2.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Anticoagulantes cumarínicos

Se han descrito hemorragias o alteraciones de las variables de la coagulación en pacientes tratados simultáneamente con Xeloda y anticoagulantes cumarínicos como la warfarina y el fenprocumón. Estas reacciones se produjeron entre varios días y varios meses desde el inicio del tratamiento con Xeloda, salvo en unos pocos casos en los que se presentaron dentro del mes siguiente a la retirada de Xeloda. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Xeloda aumentó el ABC de la S-warfarina en un 57%, y el valor de INR, en un 91%. Por consiguiente, en los pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes cumarínicos y Xeloda deben determinarse regularmente los indicadores de la coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Substratos del citocromo P-450 2C9

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con la capecitabina y otros fármacos metabolizados por el sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. Por tanto, la coadministración de Xeloda con estos fármacos exige especial precaución.

Fenitoína

Se han descrito elevaciones de las concentraciones plasmáticas de fenitoína durante el tratamiento simultáneo con Xeloda y fenitoína. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con la fenitoína, pero se cree que el mecanismo de interacción consiste en la inhibición del sistema isoenzimático CYP2C9 por la capecitabina (v. Coagulantes cumarínicos). En estos pacientes se recomienda determinar de forma periódica las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Interacciones con los alimentos

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

Antiácidos

Se ha investigado en pacientes con cáncer el efecto sobre la farmacocinética de Xeloda de un antiácido con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Se observó un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y uno de sus metabolitos (5'DFCR), pero no se apreció ningún efecto en los tres metabolitos principales (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/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² 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/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD de capecitabina es de 2000 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.

Leucovorina (ácido folínico)

Se ha investigado en pacientes con cáncer el efecto de la leucovorina sobre la farmacocinética de la capecitabina. La leucovorina no afecta a la farmacocinética de la capecitabina ni de sus metabolitos. Sin embargo, la leucovorina influye en la farmacocinética de Xeloda, cuya toxicidad puede elevarse por la acción de la leucovorina.

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU como consecuencia de la inhibición de la dihidropirimidina-deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que incrementa la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal. Por consiguiente, no debe administrarse Xeloda simultáneamente con sorivudina ni sus análogos químicamente relacionados, como la brivudina (v. 2.3 Contraindicaciones). Entre el final del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente afines, tales como brivudina y el comienzo del tratamiento con Xeloda ha de mediar un periodo de al menos 4 semanas.

Oxaliplatino

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

Bevacizumab

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: categoría D

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

Lactancia

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

Uso en geriatría

En los pacientes de 60-79 años con cáncer colorrectal en tratamiento con Xeloda en monoterapia por enfermedad metastásica, la incidencia de toxicidad gastrointestinal fue similar a la de la población general. Entre los pacientes de más de 80 años fue mayor el porcentaje de los que presentaron reacciones adversas gastrointestinales de Grado 3 o 4, como diarrea, náuseas y vómitos (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales). Cuando Xeloda se utilizó en asociación con otros compuestos, los pacientes ancianos (≥ 65 años) experimentaron más RMA de grado 3 o 4 y más RMA que obligaron a suspender la administración que los pacientes más jóvenes. Un análisis de los datos de seguridad de los pacientes de 60 o más años tratados con la asociación de Xeloda + docetaxel reveló un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento y abandonos tempranos del tratamiento a causa de acontecimientos adversos, en comparación con los pacientes de menos de 60 años de edad.

Insuficiencia renal

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

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01BC06

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 – Agentes antineoplásicos, L01B Antineoplásicos, L01BC - Análogos de las pirimidinas

Mecanismo de acción

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

In vitro, la capecitabina no es citotóxica. In vivo, en cambio, se convierte de manera secuencial en la porción citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU), que es a su vez metabolizada.

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

La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina en 5-FU tiene como consecuencia concentraciones más altas dentro de las células tumorales. Tras la administración oral de la capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal (n = 8), la razón de la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal y los tejidos adyacentes era de 3,2 (de 0,9 a 8,0). La razón de la concentración de 5-FU en el tumor y el plasma era de 21,4 (de 3,9 a 59,9), mientras que en los tejidos sanos y el plasma era de 8,9 (de 3,0 a 25,8). La actividad de la timidina-fosforilasa fue 4 veces mayor en el tumor colorrectal primario que en el tejido sano adyacente.

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

Tanto las células sanas como las células cancerosas metabolizan el 5-FU a monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos provocan daños celulares por dos mecanismos distintos. En primer lugar, el FdUMP y el cofactor N⁵¹⁰-metilenotetrahidrofolato se unen a la enzima timidilato-sintasa (TS) para formar un complejo ternario con enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, esencial para la síntesis de ADN, de tal modo que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En segundo lugar, las enzimas transcriptivas nucleares pueden incorporar por error FUTP en lugar de trifosfato de uridina (UTP) durante la síntesis de ARN, y este error metabólico puede interferir con los procesos de interpretación del ARN y síntesis de proteínas.

Ensayos clínicos / Eficacia

Monoterapia: cáncer colorrectal

Los datos de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado (estudio XACT: M66001) en pacientes con cáncer de colon en estadio III (estadio C de Dukes) respaldan el empleo de Xeloda para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este estudio se aleatorizaron 1.987 pacientes para recibir Xeloda (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de una 1 semana de reposo farmacológico, administrado en ciclos de 3 semanas, durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina i.v., seguido de 425 mg/m² de 5-FU en bolo i.v., los días 1 a 5 cada 28 días, durante 24 semanas). Xeloda fue al menos equivalente a 5-FU/LV i.v. en cuanto a supervivencia sin enfermedad (p = 0,0001, margen de no inferioridad de 1,2). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global de Xeloda frente a 5-FU/LV arrojaron unos índices de riesgo instantáneo (hazard ratio) de 0,88 (IC del 95% de 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95% de 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis era de 6,9 años.

Dos ensayos clínicos de fase 3 de diseño idéntico, controlados, multicéntricos y aleatorizados estudiaron el uso de Xeloda como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (SO14695; SO14796). En estos estudios se asignaron aleatorizadamente 603 pacientes al tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de 1 semana de reposo farmacológico, administrado en ciclos de 3 semanas) y 604 pacientes al tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina i.v., seguido de 425 mg/m² de 5-FU en bolo i.v., los días 1 a 5, cada 28 días).

Las tasas de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 25,7% (Xeloda) frente al 16,7% (régimen de la Clínica Mayo); p < 0,0002. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 140 días (Xeloda) frente a 144 días (régimen de la Clínica Mayo). La mediana de la supervivencia fue de 392 días (Xeloda) frente a 391 días (régimen de la Clínica Mayo).

Politerapia: cáncer gástrico

Un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado (ML17032) en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico estudió el uso de Xeloda como tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado. En este estudio se aleatorizaron 160 pacientes para recibir Xeloda (1.000 mg/m² dos veces al día, durante 2 semanas, seguido de 7 días de reposo farmacológico) y cisplatino (80 mg/m² en infusión i.v. de 2 horas, cada 3 semanas). Un total de 156 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 5-FU (800 mg/m² al día en infusión continua, los días 1 a 5, cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² en infusión de 2 horas, el día 1, cada 3 semanas). El objetivo principal del estudio se alcanzó: en el análisis por protocolo, Xeloda en asociación con cisplatino fue al menos equivalente a la asociación de 5-FU y cisplatino en cuanto supervivencia libre de progresión. El resultado en cuanto a duración de la supervivencia (supervivencia global) fue similar al de supervivencia sin progresión de la enfermedad (v. tabla siguiente).

Tabla 7 Resumen de los resultados: parámetros clave de la eficacia (PSP, estudio ML17032)

Parámetro	Mediana (meses) (IC del 95%)		Hazard ratio (IC del 95%)*
	Xeloda + cisplatino (n = 139)	5-FU cisplatino (n = 137)	

Supervivencia sin progresión	5,6 (4,9, 7,3)	5,0 (4,2, 6,3)	0,81 (0,63, 1,04)
Duración de la supervivencia	10,5 (9,3, 11,2)	9,3 (7,4, 10,6)	0,85 (0,64, 1,13)

*Efecto del tratamiento no ajustado en el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Un ensayo clínico fase 3 aleatorizado y multicéntrico para comparar capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico fue realizado para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado. En este estudio, se aleatorizó a 1.002 pacientes según un diseño factorial 2x2 entre los 4 grupos siguientes:

ECF: epirrubicina (50 mg/m² en bolo i.v. el día 1 de cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² en infusión de dos horas el día 1 de cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² al día en infusión continua por una vía central).

ECX: epirrubicina (50 mg/m² en bolo i.v. el día 1 de cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² en infusión de dos horas el día 1 de cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m² dos veces al día continuamente).

EOF: epirrubicina (50 mg/m² en bolo i.v. el día 1 de cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión de dos horas el día 1 de cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² al día en infusión continua por una vía central).

EOX: epirrubicina (50 mg/m² en bolo i.v. el día 1 de cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión de dos horas el día 1 de cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m² dos veces al día continuamente).

El análisis principal de la eficacia en la población según protocolo demostró la no inferioridad en la supervivencia global de los regímenes basados en la capecitabina frente a los basados en el 5-FU (hazard ratio de 0,86, IC del 95%: 0,8-0,99) y de los basados en el oxaliplatino frente a los basados en el cisplatino (hazard ratio de 0,92, IC del 95%: 0,8-1,1). La mediana de la supervivencia global fue de 10,9 meses con los regímenes basados en la capecitabina y de 9,6 meses con los basados en el 5-FU. La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses con los regímenes basados en el cisplatino y de 10,4 meses con los basados en el oxaliplatino.

Xeloda también se ha utilizado en asociación con oxaliplatino como tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios de Xeloda en monoterapia muestran que este producto es activo en el cáncer gástrico avanzado.

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

Los resultados de un meta-análisis de seis estudios clínicos (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 y M17032) investigaron la hipótesis de si Xeloda puede sustituir 5-FU en el tratamiento monoterápico y politerápico del cáncer gastrointestinal. En el análisis de datos agrupados se incluyó a 3.097 pacientes tratados con los regímenes que contenían Xeloda y a 3.074 pacientes de los regímenes con 5-FU. El hazard ratio de la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89; 1,00, p=0.0489) con los regímenes que contenían Xeloda, lo que indica que no son inferiores a los regímenes que incluyen 5-FU.

Politerapia: cáncer de mama

Xeloda en asociación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica que incluya una antraciclina fue estudiado en un estudio clínico fase 3, controlado, multicéntrico y aleatorizado (SO14999). En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes para recibir Xeloda (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de 1 semana de reposo farmacológico) y docetaxel (75 mg/m² en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas). Un total

de 256 pacientes fueron aleatorizados para recibir docetaxel solo (100 mg/m² en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue mayor en el grupo de tratamiento con la asociación de Xeloda + docetaxel ($p = 0,0126$). La mediana de la supervivencia fue de 442 días (Xeloda + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). La tasa de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (Xeloda + docetaxel) frente al 29,7% (docetaxel solo); $p < 0,0058$. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad o la muerte fue superior en el grupo con la asociación de Xeloda + docetaxel ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Xeloda + docetaxel) frente a 128 días (docetaxel solo).

Monoterapia: cáncer de mama

Dos estudios de fase 2 multicéntricos fueron realizados para determinar el uso de Xeloda en monoterapia contra el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a los taxanos y la quimioterapia con antraciclinas o cuando no está indicado proseguir el tratamiento con antraciclinas. En estos estudios, un total de 236 pacientes recibieron tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de 1 semana de reposo farmacológico). La tasa de respuesta objetiva global (evaluación del investigador) fue del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

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

Absorción

Administrada por vía oral, la capecitabina se absorbe de forma rápida y extensa, para experimentar a continuación una amplia conversión a los metabolitos 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo afecta mínimamente al ABC de la 5'-DFUR y del metabolito posterior 5-FU. En la dosis de 1.250 mg/m² el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$ en µg/ml) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron de 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46, respectivamente. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$ en horas) fue de 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores de ABC_{0-8} en µg.h/ml fueron de 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Distribución

Unión a las proteínas

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

Metabolismo

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

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

El ABC del 5-FU es de 6 a 22 veces menor que el registrado tras su administración en bolo i.v. (dosis de 5-FU de 600 mg/m²). Los metabolitos de la capecitabina únicamente adquieren

capacidad citotóxica tras su conversión a 5-FU y los anabolitos de éste (v. apartado 3.1.1 Mecanismo de acción).

Posteriormente, el 5-FU es catabolizado por la enzima dihidropirimidin-dehidrogenasa (DPD) a los metabolitos inactivos dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA) y α -fluoro- β -alanina (FBAL). La actividad dihidropirimidin-dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante.

Eliminación

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

Tras administrar Xeloda por vía oral, los metabolitos de la capecitabina se recogen principalmente en la orina. La mayor parte (95,5%) de la dosis de capecitabina se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, que representa un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada con la orina.

Politerapia

Los estudios fase I para evaluar el efecto de Xeloda sobre la farmacocinética del docetaxel o el paclitaxel y viceversa no mostraron ningún efecto de Xeloda sobre la farmacocinética del docetaxel o el paclitaxel ($C_{máx}$ y ABC) ni del docetaxel o el paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR (el principal metabolito de la capecitabina).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética poblacional tras el tratamiento con Xeloda, en una dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día, de 505 pacientes con cáncer colorrectal. El sexo, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron ningún efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

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

No existen datos farmacocinéticos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

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

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

Ancianos

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

Raza

En un análisis de farmacocinética poblacional en el que se incluyó a 455 pacientes de raza blanca (90,1%), 22 de raza negra (4,4%) y 28 de otras razas o etnias (5,5%) no se apreciaron diferencias farmacocinéticas entre los pacientes de raza blanca y los de raza negra.

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

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Eliminación de los medicamentos que no se han utilizado o han expirado

La liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2020.