

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Xeloda 500 mg y 150 mg comprimido con cubierta pelicular.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

500 mg de capecitabina.

Excipiente: 52 mg de lactosa anhidra

150 mg de capecitabina

Excipiente: 15,6 mg de lactosa anhidra.

Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido con cubierta pelicular

Comprimido con cubierta pelicular de color melocotón, de forma oblonga, biconvexa, con la marca “500” en uno de los lados y “Xeloda” en el otro.

Comprimido con cubierta pelicular de color melocotón claro, de forma oblonga, biconvexa, con la marca “150” en uno de los lados y “Xeloda” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xeloda está indicado para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (ver epígrafe 5.1).

Xeloda está indicado como monoterapia en primera línea del cáncer colorrectal metastásico (ver epígrafe 5.1).

Xeloda en combinación con docetaxel (ver epígrafe 5.1) 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.

Xeloda está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos 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.

4.2 Posología y forma de administración

Xeloda solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos.

Posología recomendada:

La dosis recomendada para Xeloda en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de siete días. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III se recomienda durante un total de 6 meses, es decir, 1.250 mg/m² de Xeloda administrados dos veces al día durante 14 días seguidos de un periodo de

descanso de siete días, administrados en ciclos de tres semanas durante un total de 8 ciclos (24 semanas). Los comprimidos de Xeloda se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. En combinación con docetaxel, la dosis recomendada de Xeloda es 1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, se administrará premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Xeloda más docetaxel.

Tabla 1: Cálculo de la dosis de Xeloda según el área corporal. Dosis estándar inicial

Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas		Número de comprimidos administrados por las noches	
Área Corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150mg	500mg	150mg	500mg
≤1.26	1500	-	3	-	3
1.27 - 1.38	1650	1	3	1	3
1.39 - 1.52	1800	2	3	2	3
1.53 - 1.66	2000	-	4	-	4
1.67 - 1.78	2150	1	4	1	4
1.79 - 1.92	2300	2	4	2	4
1.93 - 2.06	2500	-	5	-	5
2.07 - 2.18	2650	1	5	1	5
≥2.19	2800	2	5	2	5

Tabla 2: Cálculo de la dosis de Xeloda reducida al 75% de la dosis estándar inicial

Nivel de dosis 950 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas		Número de comprimidos administrados por las noches	
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
<1.26	1150	1	2	1	2
1.27 - 1.38	1300	2	2	2	2
1.39 - 1.52	1450	3	2	3	2
1.53 - 1.66	1500	-	3	-	3
1.67 - 1.78	1650	1	3	1	3
1.79 - 1.92	1800	2	3	2	3
1.93 - 2.06	1950	3	3	3	3
2.07 - 2.18	2000	-	4	-	4
≥2.19	2150	1	4	1	4

Tabla 3: Cálculo de la dosis de Xeloda reducida al 50% de la dosis estándar inicial

Nivel de dosis 625 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas		Número de comprimidos administrados por las noches	
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤1.38	800	2	1	2	1
1.39 - 1.52	950	3	1	3	1
1.53 - 1.66	1000	-	2	-	2
1.67 - 1.78	1000	-	2	-	2

1.79 – 1.92	1150	1	2	1	2
1.93 – 2.06	1300	2	2	2	2
2.07 – 2.18	1300	2	2	2	2
≥2.19	1450	3	2	3	2

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

La toxicidad debida a la administración de Xeloda 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. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Xeloda sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Xeloda no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas o restablecidas, por lo que el paciente debe continuar con el ciclo de tratamiento planificado. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas por toxicidad recomendadas.

Tabla 4: Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con Xeloda

Grados de toxicidad NCIC *	Durante un ciclo de terapia	Ajuste de dosis para el próximo ciclo (% de dosis inicial)
• <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	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-3ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-4ª aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
• <i>Grado 3</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-3ª aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
• <i>Grado 4</i>		
-1ª aparición	Discontinuar indefinidamente o Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%

* Se usaron los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de Canadá (NCIC) (versión 1), excepto para el síndrome mano-pie

A continuación se incluyen las modificaciones de dosis recomendadas por toxicidad cuando Xeloda y docetaxel se empleen en combinación:

Tabla 5: Pauta de reducción de dosis de Xeloda (X) en combinación con docetaxel (Taxotere, T) en el caso de toxicidades no hematológicas (para modificaciones de dosis debidas a toxicidades hematológicas, ver epígrafe al respecto tras esta tabla)

	Modificaciones de dosis recomendadas	
	Cambios de dosis de Xeloda dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis al reiniciar el tratamiento
Grado de toxicidad ¹	Grado 1	
	100% de la dosis inicial (no se	X: 100% de la dosis inicial

	Modificaciones de dosis recomendadas	
	interrumpe el tratamiento)	T: 100% (75mg/m ²)
Grado de toxicidad ¹	Grado 2	
1ª aparición	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: 100% de la dosis inicial T: 100% (75mg/m ²)
2ª aparición de la misma toxicidad	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: 75% de la dosis inicial T: Reducir a 55mg/m ²
3ª aparición de la misma toxicidad	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: 50% de la dosis inicial T: Suspender el tratamiento de forma permanente
4ª aparición de la misma toxicidad	Suspender el tratamiento de forma permanente	
Grado de toxicidad ¹	Grado 3	
1ª aparición	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: 75% de la dosis inicial T: Reducir a 55mg/m ²
2ª aparición	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: 50% de la dosis inicial T: Suspender el tratamiento de forma permanente
3ª aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente	
Grado de toxicidad ¹	Grado 4	
1ª aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente o (si el especialista considera que puede ser lo mejor para el paciente) se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grado 0-1	X: Reducir a 50% T: Suspender el tratamiento de forma permanente
2ª aparición	Suspender el tratamiento de forma permanente	

1. Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTC), versión 1.0, revisión Diciembre 1994

Ajuste posológico en el caso concreto de la asociación con docetaxel:

Las modificaciones de la posología de Xeloda y/o de docetaxel se basarán en el esquema general indicado con anterioridad, salvo especificación contraria. Si el médico considera que un efecto tóxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (p. ej., alopecia, alteraciones del gusto, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción de dicho tratamiento. Si al empezar un ciclo de tratamiento se considera necesario aplazar la administración de únicamente docetaxel o bien de Xeloda, se retrasará entonces el tratamiento con ambos medicamentos y únicamente se restablecerá en el caso de que se cumplan las condiciones para administrar ambos medicamentos o bien en caso de que se tenga que suprimir el tratamiento con docetaxel pero se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con Xeloda en monoterapia. Para más información sobre docetaxel, consulte la Ficha Técnica de este producto (Taxotere®).

Hematología: El tratamiento con Xeloda puede continuar durante el transcurso de un episodio de neutropenia grado 3. Sin embargo, se deberá monitorizar estrechamente al paciente y se interrumpirá el tratamiento con Xeloda si cualquier evento clínico (p.ej. diarrea, estomatitis, fiebre) de grado 2 coincide en el tiempo con el episodio neutropénico grado 3. Si se presentara neutropenia grado 4, el tratamiento con Xeloda deberá interrumpirse hasta que se produzca una recuperación a grado 0-1. El tratamiento sólo se reanudará si el recuento de neutrófilos es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (grado 0-1).

La dosis de docetaxel deberá reducirse de 75 mg/m² a 55 mg/m² en pacientes que presenten neutropenia <0,5 x 10⁹/l (grado 4) durante más de 1 semana o neutropenia febril (>38°C). Se deberá suspender el tratamiento con docetaxel si aparece neutropenia de grado 4 o neutropenia febril con dosis de 55 mg/m² de docetaxel. No se administrará la asociación Xeloda/docetaxel a los pacientes con un recuento basal de neutrófilos de <1,5 x 10⁹/l y/o de plaquetas de <100 x 10⁹/l.

Hipersensibilidad: se suspenderá de inmediato el tratamiento de los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad (hipotensión con un descenso de ≥20 mm Hg, o broncospasmo o erupción/exantema generalizados) y se tomarán las medidas terapéuticas apropiadas al caso. No se deberá tratar de nuevo a estos pacientes con el medicamento sospechoso de haber causado dicha hipersensibilidad.

Neuropatía periférica: si aparece toxicidad de grado 2 por primera vez, se reducirá la dosis de docetaxel a 55 mg/m². Si aparece toxicidad de grado 3, se suspenderá el tratamiento con docetaxel. En cualquiera de ambos casos, se seguirá el esquema de modificación de dosis de Xeloda mencionado anteriormente.

Retención de líquidos: se deberá monitorizar estrechamente la toxicidad grave (grados 3 o 4) como es el caso de derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis, que esté posiblemente relacionada con docetaxel. Cuando aparezca este tipo de efectos tóxicos, se suspenderá el tratamiento con docetaxel, pero se podrá mantener sin cambios la posología de Xeloda.

Alteraciones hepáticas: en general, no se aconseja administrar docetaxel a los pacientes con valores séricos de bilirrubina por encima del límite superior de los valores normales. Si se presentan anomalías de ASAT, ALAT o de la fosfatasa alcalina, la dosis de docetaxel se modificará de acuerdo con la tabla siguiente:

Valores de ASAT o ALAT		Valores de fosfatasa alcalina	Modificación de la dosis de docetaxel
≤1.5 x UNL	y	≤5 x UNL	ninguna
>1.5 x UNL - ≤2.5 x UNL	y	≤2.5 x UNL	ninguna
>2.5 x UNL - ≤5 x UNL	y	≤2.5 x UNL	reducir un 25% (pero no por debajo de 55 mg/m ²)
>1.5 x UNL - ≤5 x UNL	y	>2.5 x UNL - ≤5 x UNL	reducir un 25% (pero no por debajo de 55 mg/m ²)
>5 x UNL	o	>5 x UNL (salvo que existan metástasis óseas sin alteración hepática)	aplazar la dosis 2 semanas, como máximo. Si no hay recuperación suspender docetaxel.

Una vez que se ha reducido la dosis de docetaxel en un determinado ciclo, no se recomienda reducirla de nuevo en los siguientes ciclos, salvo que se observe empeoramiento de los parámetros. Si las pruebas de función hepática se normalizan después de disminuir la dosis de docetaxel, ésta se podrá incrementar otra vez hasta el nivel de dosis anterior.

Diarrea: seguir el esquema general de modificación de dosis mencionado anteriormente (véase también el epígrafe 4.4).

Deshidratación: la deshidratación se debe prevenir o corregir desde el principio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse más rápidamente. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), se interrumpirá de inmediato el tratamiento con Xeloda y se tomarán medidas para corregir la deshidratación. No se reanudará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. La dosis se modificará según el acontecimiento adverso desencadenante de acuerdo a las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Ajustes posológicos 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: Xeloda está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. Se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada basal. En pacientes con insuficiencia renal leve basal (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla de más arriba el posterior ajuste de dosis necesario. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento de combinación (véase también la sección siguiente “Ancianos”).

No hay experiencia en niños (menores de 18 años).

Ancianos: No se necesita ajuste inicial de dosis de Xeloda en monoterapia. Sin embargo, las toxicidades grado 3 ó 4 de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años. En combinación con docetaxel se ha observado una mayor incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (véase epígrafe 5.1). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Xeloda al 75% (950 mg/m² dos veces al día) cuando se vaya a combinar este medicamento con docetaxel. Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Xeloda en combinación con docetaxel, la dosis de Xeloda podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad a capecitabina, a cualquiera de los excipientes o a fluorouracilo.

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

Durante el embarazo y la lactancia.

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

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

Las contraindicaciones de docetaxel se aplican asimismo a la asociación Xeloda más docetaxel.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los *efectos tóxicos que limitan la dosis* incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea palmo-plantar, eritrodisestesia). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea. Xeloda puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegan 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 ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. Si aparece diarrea de grado 2, 3 ó 4, se deberá interrumpir inmediatamente la administración de Xeloda hasta que la diarrea desaparezca o disminuya en intensidad a grado 1. Después de diarrea de grado 3 ó 4, las dosis posteriores de Xeloda deben disminuirse o suspender definitivamente el tratamiento (grado 4).

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia). El síndrome mano-pie de Grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o 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 en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Xeloda hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Xeloda deben disminuirse.

Cardiotoxicidad. Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Xeloda se ha descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardíaco y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (ver epígrafe 4.8).

Hipo- o hipercalcemia. Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Xeloda. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existente (ver epígrafe 4.8).

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 (ver epígrafe 4.8).

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 Xeloda.

Anticoagulación con derivados de cumarina. En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Xeloda 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 epígrafe 4.5).

Insuficiencia hepática. En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Xeloda en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Xeloda en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN. El tratamiento con Xeloda en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN. Para el tratamiento en combinación de Xeloda más docetaxel, véase también el epígrafe 4.2.

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 (ver epígrafes 4.2 y 4.3).

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Interacción con otros medicamentos:

Anticoagulantes derivados de cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Xeloda 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 Xeloda y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con 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 AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con Xeloda deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoina: se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoina que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoina durante el uso concomitante de Xeloda con fenitoina. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoina concomitantemente con Xeloda para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoina.

Ácido folínico: un estudio de combinación con Xeloda y leucovorin mostró que el ácido folínico no tuvo efecto importante sobre la farmacocinética de Xeloda y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tuvo un efecto sobre la farmacodinamia de Xeloda: la dosis máxima tolerada (DMT) de Xeloda sola empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral).

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 flupirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Xeloda no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver epígrafe 4.3).

Antiácido: 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 ha observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Xeloda.

Interacción con citocromo P-450: Para interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver interacciones con anticoagulantes derivados de cumarina.

Interferón alfa: cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de Xeloda fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó Xeloda sola.

Radioterapia: la dosis máxima tolerada (MTD) de Xeloda en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD 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.

Interacción con alimentos: En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Xeloda 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 Xeloda con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina (ver epígrafe 5.2).

4.6 Embarazo y lactancia

No existen estudios sobre Xeloda en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que Xeloda puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Xeloda 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. Xeloda está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Xeloda y debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si Xeloda se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Xeloda.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xeloda sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es reducida o moderada. Xeloda puede causar mareos, fatiga y náuseas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Xeloda provienen de los ensayos clínicos realizados con Xeloda en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) y con Xeloda en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica anterior. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Los datos de seguridad de Xeloda en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (995 pacientes) y de cáncer colorrectal metastásico (596 pacientes) provienen de tres ensayos clínicos fase III (Tabla 6). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas en estos ensayos fueron alteraciones gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). Los perfiles de seguridad de Xeloda en monoterapia son comparables entre las poblaciones con cáncer de mama metastásico, con cáncer colorrectal metastásico y con cáncer de colon adyuvante.

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco común (>1/1.000, <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Resumen de las reacciones adversas relacionadas observadas en pacientes en tratamiento con Xeloda en monoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico (1591 pacientes en total)

Sistema corporal Reacción Adversa	Muy frecuente	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar (57%)	Rash (7%), alopecia (6%), eritema (6%), sequedad de la piel (5%), prurito (2%), hiperpigmentación de la piel (2%), dermatitis (2%), rash macular (1%); descamación cutánea (1%), alteración de la pigmentación (1%), alteración ungueal (1%)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea (47%), vómitos (18%), náuseas (35%), estomatitis (23%), dolor abdominal (11%)	Estreñimiento (6%), dolor del tracto superior del abdomen (6%), dispepsia (5%), flatulencia (3%), sequedad de boca (3%), incontinencia fecal (2%), hemorragia gastrointestinal (2%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga (16%), astenia (10%)	Pirexia (6%), letargia (6%), edema periférico (3%), malestar (1%), dolor torácico no cardíaco (1%)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia (10%)	Deshidratación (3%), disminución del apetito (2%)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	(ninguna)	Cefalea (4%), letargia (1%), vértigo (5%), parestesia (3%), disgeusia (5%)
<i>Trastornos oculares</i>	(ninguna)	Aumento del lagrimeo (5%), conjuntivitis (4%), irritación ocular (1%)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	(ninguna)	Hiperbilirrubinemia/bilirrubina sanguínea/aumento de la bilirrubina sanguínea (3%)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	(ninguna)	Disnea (3%), epistaxis (2%), tos (1%), rinorrea (1%)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	(ninguna)	Dolor en las extremidades (3%), dolor de espalda (2%), artralgia (2%)
<i>Exploraciones complementarias</i>		Disminución de peso (2%), alteraciones en las pruebas de la función hepática (1%)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	(ninguna)	Neutropenia (2%), anemia (2%)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	(ninguna)	Insomnio (2%), depresión (1%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	(ninguna)	Herpes simple (1%), nasofaringitis (1%), infecciones del tracto respiratorio inferior (1%)
<i>Trastornos vasculares</i>	(ninguna)	Tromboflebitis (2%)

Las siguientes reacciones adversas relacionadas y poco frecuentes se han registrado como graves y/o potencialmente letales o se consideran de relevancia médica:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (poco frecuentes): Úlceras cutáneas, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón de la cara, púrpura

Trastornos gastrointestinales (poco frecuentes): Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor del tracto inferior abdominal, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (poco frecuentes): Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez

Trastornos del metabolismo y de la nutrición (poco frecuentes): Alteración del apetito, malnutrición, diabetes, hipopotasemia, hipertrigliceridemia

Trastornos del sistema nervioso (poco frecuentes): Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica,

Trastornos oculares (poco frecuentes): Actividad visual reducida, diplopía

Trastornos respiratorios torácicos y del mediastino (poco frecuentes): embolismo pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (poco frecuentes): Hinchazón de las articulaciones, dolor de huesos, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático (poco frecuentes): Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica

Exploraciones complementarias (poco frecuentes): Aumento del índice normalizado internacional, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la temperatura corporal, sangre en heces

Trastornos psiquiátricos (poco frecuentes): Estado confusional, ataques de pánico, humor deprimido, disminución de la libido

Trastornos hepatobiliares (poco frecuentes): Ictericia

Infecciones e infestaciones (poco frecuentes): Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, tonsilitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección por hongos, infección por herpes, infección, abscesos dentales

Trastornos vasculares (poco frecuentes): Trombosis de venas profundas, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico

Trastornos cardíacos (poco frecuentes): angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (poco frecuentes): Ampollas, sobredosificación

Trastornos del aparato reproductor y de la mama (poco frecuentes): Hemorragia vaginal

Trastornos renales y urinarios (poco frecuentes): Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nocturia

Trastornos del oído y del laberinto (poco frecuentes): Vértigo, dolor de oídos

Trastornos del sistema inmunológico (poco frecuentes): Hipersensibilidad

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (poco frecuentes): Lipoma

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio observadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico (1591 pacientes en total)

	Pacientes con anomalías grado 1 a 4 (%)	Pacientes con grado 3/4 (%)	Pacientes con grado 4 (%)
Disminución de hemoglobina	73.3	1.4	0.4
Disminución de neutrófilos/granulocitos	25.4	2.4	1.6
Disminución de plaquetas	18.8	1.0	0.6
Disminución de linfocitos	83.5	21.9	4.0
Disminución de sodio	26.0	0.6	0.1
Disminución de potasio	24.3	0.6	0.1
Aumento de calcio	6.4	0.9	0.8
Disminución de calcio	16.7	1.8	1.5
Aumento de bilirrubina	49.4	21.06	2.6
Aumento de la fosfatasa alcalina	44.3	1.3	0.1
Aumento de la ALAT (SGPT)	29.9	1.2	0.1
Aumento de la ASAT (SGOT)	33.9	0.8	0.1

Xeloda y docetaxel en combinación: En la Tabla 8 se recogen las reacciones adversas que con más frecuencia ($\geq 5\%$) se relacionaron con el tratamiento en un ensayo de fase III en cáncer de mama con pacientes que no habían respondido a antraciclinas. Asimismo, se reflejan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que afectaron al brazo control de este estudio en el que utilizó la dosis estándar de docetaxel. Las reacciones adversas raras y poco comunes descritas en la sección Xeloda en monoterapia, pueden aparecer también en la terapia en combinación. Estas reacciones no están incluidas en la tabla siguiente.

Tabla 8: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes a los que se les administró Xeloda en combinación con docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica anterior

Reacción adversa	Xeloda 1250 mg/m ² /dos veces al día más docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n=255)	
	Total %	Grado 3 / 4 %	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Gastrointestinal</i>				
Estomatitis	67	18	42	5
Diarrea	64	14	45	5
Náuseas	43	6	35	2
Vómitos	33	4	22	1
Estreñimiento	14	1	12	-
Dolor abdominal	14	2	9	1
Dispepsia	12	-	5	<1
Epigastralgia	9	-	6	1
Sequedad de boca	5	-	4	-

Reacción adversa	Xeloda 1250 mg/m ² /dos veces al día más docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² / 3 semanas (n=255)	
	Total %	Grado 3 / 4 %	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Piel y tejido subcutáneo</i>				
Síndrome de mano-pie	63	24	7	1
Alopecia	41	6	42	7
Lesión ungueal	14	2	15	-
Dermatitis	8	-	9	1
Exantema	8	<1	4	-
Cambio del color ungueal	6	-	4	<1
Onicosis	5	1	5	1
<i>General</i>				
Astenia	23	3	22	5
Febrícula	21	1	29	<1
Fatigue	21	4	25	5
Debilidad	13	1	9	2
Dolor en miembros	9	<1	8	<1
Letargia	6	-	5	1
Dolor	6	-	2	-
<i>Sangre y sistema linfático</i>				
Fiebre neutropénica	16	16	21	21
<i>Neurológicos</i>				
Alteraciones del gusto	15	<1	14	<1
Parestesias	11	<1	15	1
Mareos	9	-	6	<1
Cefalea	7	<1	8	1
Neuropatía periférica	5	-	10	1
<i>Metabolismo</i>				
Anorexia	12	1	10	1
Disminución del apetito	10	-	4	-
Deshidratación	8	2	5	1
Adelgazamiento	6	-	4	-
<i>Ojos</i>				
Aumento del lagrimeo	12	-	5	-
<i>Musculoesquelético</i>				
Mialgias	14	2	24	2
Artralgias	11	1	18	2
Dolor de espalda	7	1	6	1
<i>Cardiovasculares</i>				
Edema en miembros inferiores	14	1	12	1
<i>Respiratorios</i>				
Dolor de garganta	11	2	7	<1
Disnea	7	1	9	<1
Tos	6	<1	9	-
Epistaxis	5	<1	5	-

Reacción adversa	Xeloda 1250 mg/m ² /dos veces al día más docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n=251)		Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n=255)	
Sistema corporal/reacción adversa	Total %	Grado 3 / 4 %	Total %	Grado 3 / 4 %
<i>Infección</i> Candidiasis oral	6	<1	7	<1

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio: Xeloda en combinación con docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica anterior

Reacción adversa	Xeloda 1250 mg/m ² /dos veces al día más docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n=251)	Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n=255)
<i>Anomalías de laboratorio</i> (según NCIC/CTC)	Grado 3 / 4 %	Grado 3 / 4 %
Linfopenia	89	84
Leucopenia	61	75
Neutropenia	63	72
Anemia	10	6
Trombocitopenia	3	3
Hiperbilirrubinemia	9	3

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos post-comercialización:

- Muy raras: estenosis del conducto lagrimal.

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), **código ATC:** L01BC06

La capecitabina es un carbamato de flupirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver epígrafe 5.2). 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. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*upregulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el

crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Terapia adyuvante con Xeloda en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (estudio XACT) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de Xeloda para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este estudio, se aleatorizaron 1987 pacientes en tratamiento con Xeloda (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5-FU y leucovorin (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorin por vía IV seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolus por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Xeloda fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,89; CI 95% de 0,76-1,04). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de Xeloda vs 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,87 (CI 95% de 0.75 – 1.00; p = 0.053) y de 0.84 (CI 95% de 0.69 – 1.01; p = 0.071), respectivamente. La supervivencia libre de recaída, no teniendo en cuenta a los pacientes en el momento de la última evaluación del tumor en caso de fallecimiento no relacionado con la progresión o no relacionado con el tratamiento (para la supervivencia libre de enfermedad estos casos de fallecimientos fueron considerados como eventos), fue estadísticamente diferente en favor de Xeloda si se compara con 5-FU/LV [índice de riesgo de 0,86 (CI 95% de 0.74 – 0.99; p = 0.041)]. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 3,8 años.

Monoterapia con Xeloda en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados apoyan el uso de Xeloda para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con Xeloda (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina IV seguido de un bolus IV de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (Xeloda) versus 16,7% (régimen Mayo); p<0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Xeloda) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Xeloda) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Xeloda en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

Terapia de combinación con Xeloda y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Los datos provenientes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Xeloda en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Xeloda (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con Xeloda + docetaxel (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (Xeloda + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (Xeloda + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Xeloda + docetaxel (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta progresión fue 186 días (Xeloda + docetaxel) versus 128 días (docetaxel sólo).

Monoterapia con Xeloda tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada

Los datos provenientes de 2 estudios clínicos fase II multicéntricos apoyan el empleo de Xeloda en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con Xeloda (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Xeloda 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 epígrafe 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.

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥60 años tratados con Xeloda en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Xeloda 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 Xeloda más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción: tras la administración oral, 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. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

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

Metabolismo:

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la

administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH₂) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver epígrafes 4.3 y 4.4).

Eliminación: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación: Los estudios fase I para evaluar el efecto de Xeloda sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de Xeloda 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 ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con Xeloda de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas: Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes cancerosos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Ancianos: En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos: Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos.

Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto reversionó después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

La capecitabina no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster Chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (ej: 5-FU), la capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

lactosa anhidra,
croscarmelosa sódica,
hipromelosa,
celulosa microcristalina,
estearato magnésico.

Recubrimiento del comprimido:

hipromelosa,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro amarillo y rojo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Naturaleza: blisters de PVC/PE/PVDC

Contenido Xeloda 500 mg: 120 comprimidos con cubierta pelicular (12 blisters de 10 comprimidos)

Contenido Xeloda 150 mg: 60 comprimidos con cubierta pelicular (6 blisters de 10 comprimidos)

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/163/001 (Xeloda 150 mg)

EU/1/00/163/002 (Xeloda 500 mg)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 02 de febrero de 2001

Fecha de la primera renovación: 09 de febrero de 2006

10. PRESENTACIONES Y PRECIOS

Xeloda 60 comprimidos de 150mg (CN 686774): PVL: 51,85€, PVP: 77,83€, PVP(+IVA): 80,94€.

Xeloda 120 comprimidos de 500mg (CN 686782): PVL: 344,04€, PVP: 388,94€, PVP(+IVA): 404,50€.

11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

31 de mayo de 2006

Para más información dirigirse a Roche Farma S.A., teléfono: 91 324.81.00, fax: 91 324.83.50.