Derebel
Capecitabina 150 mg y 500 mg

TUTEUR

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ***DEREBEL* 150 mg** contiene: Capecitabina 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Opadry II.
Cada comprimido recubierto de ***DEREBEL* 500 mg** contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Opadry II.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico.
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES
Cáncer Gástrico
DEREBEL está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
Cáncer Colorrectal
DEREBEL está indicado como monoterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio Dukes C (estadio III), luego de la resección quirúrgica completa del tumor primario.
DEREBEL está indicado como monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
Cáncer de Mama
DEREBEL está indicado combinada con docetaxel, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa con antraciclinas.
DEREBEL está indicado como monoterapia, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un esquema quimioterápico que haya incluido antraciclinas o para aquellos pacientes en los que esta droga no esté indicada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, es convertida enzimáticamente al principio activo 5-fluorouracilo (5-FU). La carboxil-esterasa hepática hidroliza gran parte del compuesto a 5'-deoxi-5'-fluorocitidina (5'-DFCR) y la citidin-deaminasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, aunque generalmente en niveles más bajos, convierte posteriormente la 5'-DFCR en 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). Luego, la enzima timidino fosforilasa, hidroliza la 5'-DFUR a la sustancia activa 5-FU. 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 desoxiuridílico 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 ácido ribonucleico (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
Eficacia clínica
Terapia adyuvante con Capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon
Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (Estudio clínico 1) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de Capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, se aleatorizaron 1987 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina [LV] por vía intravenosa de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de LV por vía intravenosa [IV] seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolos por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV IV en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo [HR]: 0,92; IC 95%: 0,80–1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la SLE y supervivencia global (SG) de Capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos HR: 0,88 (IC 95%: 0,77- 1,01; p= 0,068) y 0,86 (IC 95%: 0,74–1,01; p= 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se preespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembrionario (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) (HR: 0,849; IC 95%: 0,739– 0,976, p= 0,0212), así como en términos de SG (HR: 0,828; IC 95%: 0,705– 0,971, p= 0,0203).
Terapia adyuvante en combinación en cáncer de colon
Los datos de un ensayo (Estudio clínico 2) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (Estadio C de Dukes) avalan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidos de un período de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión IV durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y LV. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR: 0,80, IC 95%: 0,69–0,93; p= 0,0045). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/ LV. El análisis del objetivo secundario de supervivencia libre de recurrencia (SLR) avala estos resultados con un HR: 0,78 (IC 95%: 0,67- 0,92; p= 0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior con un HR: 0,87 (IC 95%: 0,72- 1,05; p= 0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de SG a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 77% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FLU/LV (9%) en monoterapia.
Monoterapia con Capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico
Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (Estudio clínico 3; Estudio clínico 4) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, 603 pacientes fueron aleatorizados para recibir Capecitabina (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/LV (régimen Mayo: 20 mg/m² de LV IV seguido de un bolo 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 del investigador) fueron 25,7% (Capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p= <0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.
Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (Estudio clínico 5) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 1401 pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX-4), y una etapa posterior con un diseño factorial 2x2 en la cual 1401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX – placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la Tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el Estudio clínico 5

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m² intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el día 1, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg/m² intravenoso durante 2 h	Leucovorina los días 1 y 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracilo	400 mg/m² intravenoso en bolo, seguido de 600 mg/ m² intravenoso durante 22 h	5-fluorouracilo intravenoso bolo/ perfusión, administrados en días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4 cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m² intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1000 mg/m² oral dos veces al día	Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas

5-FU=fluorouracilo: intravenoso en bolo inmediatamente después de leucovorina

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de SLP de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 (ver **Tabla 2**). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de SG (ver **Tabla 2**). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de SLP (HR: 1,01; IC 97,5%: 0,84– 1,22). El seguimiento mínimo en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la **Tabla 2**. Sin embargo, el análisis de la SLP durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de SLP y del análisis de SG: el HR de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un IC 97,5%: de 1,07 - 1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la SLP durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Estudio clínico 5

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP: N=967; ITT: N=1,017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4 +P/FOLFOX-4 +BV (EPP: N=937; ITT: N=1,017)	
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)**		**HR (IC 97,5%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP ITT	241 244	259 259	1,05 (0,94– 1,18) 1,04 (0,92– 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP ITT	577 581	549 553	0,97 (0,84– 1,14) 0,96 (0,83– 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)**		**HR (IC del 97,5%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP ITT	242 244	259 259	1,02 (0,92– 1,14) 1,01 (0,91– 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
ANÁLISIS PRINCIPAL			
EPP ITT	600 602	594 596	1,00 (0,88– 1,13) 0,99 (0,88– 1,12)

EPP=población de pacientes aptos; ITT=población por intención de tratar

Los datos de un ensayo fase III (Estudio clínico 6) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de SLP en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%: 5.1- 6,2 meses) con Capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%: 7.0- 8,3 meses; p= 0,0002) con XELIRI.
Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI + Capecitabina (26% y 11% para XELIRI y primera línea de Capecitabina, respectivamente. XELIRI + Capecitabina se ha comparado con 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1000 mg/m² de Capecitabina dos veces al día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m² de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande (Estudio clínico 7), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n=149) o XELIRI (n=141) y, además, fueron aleatorizados para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la SLP fue de 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p= 0,004 en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI (p= 0,015). La mediana de la SG fue de 23,1 meses en FOLFIRI, 17.6 meses en mIFL (p= 0,09) y 18,9 meses en XELIRI (p= 0,27). Los pacientes tratados con XELIRI sufrieron escasa toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI, respectivamente.
En el Estudio clínico 8 los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n=41) o XELIRI (n=44) con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la SLP y de la SG fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14,8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).
En el Estudio clínico 9, los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el brazo de XELIRI y del 48% en el de FOLFIRI (p= 0,76). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del brazo de XELIRI y el 26% del de FOLFIRI no tenían la enfermedad (p= 0,56). La toxicidad entre los tratamientos fue similar a excepción de la neutropenia que se notificaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI. Los resultados de los tres estudios anteriores se utilizaron para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció con una reducción significativa del riesgo de progresión con FOLFIRI (HR: 0,76; IC 95: 0,62- 0,95; p= <0,01), como resultado en parte a la mala tolerancia de los regímenes usados de XELIRI.
Los datos de un estudio clínico aleatorizado comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la SLP o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (brazo A, n=167) o XELIRI más bevacizumab (brazo B, n=166). En el brazo B, el régimen de XELIRI utilizaba Capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la SLP fue de 10,0 y 8,9 meses, p= 0,64, la SG 25,7 y 27,5 meses, p= 0,55 y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8%, p= 0,32 para FOLFIRI- Bev y XELIRI - Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.
Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (Estudio clínico 10) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con Capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas) ; 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 3 Resultados principales de eficacia del Estudio clínico 10

	XELOX+ bevacizumab (ITT: N=127)	XELIRI modificado + bevacizumab (ITT: N=120)	HR IC 95% Valor p
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses			
ITT IC 95%	76% 69- 84%	84%	-
La mediana de supervivencia libre de progresión			
ITT IC 95%	10,4 meses 9,0- 12,0	12,1 meses 10,8- 13,2	0,93 0,82 – 1,07 p=0,30
La mediana de supervivencia global			
ITT IC 95%	24,4 meses 19,3- 30,7	25,5 meses 21,0 – 31,0	0,90 0,69– 1,19 p= 0,45

Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (Estudio clínico 11) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la **Tabla 1.** En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de SLP (ver **Tabla 4**). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de SG (ver **Tabla 4**). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la **Tabla 4** también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un período de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 4 Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Estudio clínico 11

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP: N=251; ITT: N=313)		FOLFOX-4 (PPP: N=252; ITT: N=314)	
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)**		**HR (IC 95%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87- 1,24) 0,97 (0,83– 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88– 1,31) 1,03 (0,87– 1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	**Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)**		**HR (IC 95%)**
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP ITT	154 143	166 146	1,04 (0,87- 1,24) 0,97 (0,83– 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP ITT	393 363	402 382	1,05 (0,88– 1,27) 1,02 (0,86– 1,21)

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

Cáncer gástrico avanzado
Los resultados de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (Estudio clínico 12). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino fue no inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de SLP en el análisis por protocolo (HR: 0,81, IC 95%: 0,63– 1,04). La mediana de la SLP fue de 5,6 meses (Capecitabina + cisplatino) frente a 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El HR de la duración de SG fue similar al HR de la SLP (HR: 0,85; IC 95%: 0,64– 1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (Capecitabina – cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino).
Los resultados de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, que comparaba Capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (Estudio clínico 13). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1002 pacientes 2x2 a cada uno de los siguientes 4 brazos:
- ECF: epirubicina (50 mg/ m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y Capecitabina (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada).
- EOF: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y Capecitabina (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la Capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (HR: 0,86; IC 95%: 0,8– 0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (HR: 0,92; IC 95%: 0,80–1,1). La mediana de SG fue de 10,9 meses en los regímenes basados en Capecitabina y de 9,6 meses en los basados en 5-FU. La mediana de la SG fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los basados en oxaliplatino.
Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los ensayos con Capecitabina en monoterapia indican que Capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.
Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: metaanálisis
Un metaanálisis de seis ensayos clínicos (Estudio clínico 3, Estudio clínico 4, Estudio clínico 1, Estudio clínico 5, Estudio clínico 11, Estudio clínico 12) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3097 pacientes tratados con regímenes que contienen Capecitabina y 3074 tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de SG fue de 703 días (IC 95%: 671- 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%: 648– 716) en los pacientes tratados con regímenes que contenían 5-FU. El HR para la SG fue de 0,94 (IC 95%: 0,89- 1,00; p= 0,0489) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina no son inferiores a los regímenes que contienen 5-FU.
Cáncer de mama
Terapia de combinación con Capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico
Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Capecitabina (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 IV durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m² en perfusión IV durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con Capecitabina + docetaxel (p= 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + 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% (Capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel solo); p= 0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue mayor en el brazo tratado con la combinación Capecitabina + docetaxel (p= <0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).
Monoterapia con Capecitabina 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 ensayos clínicos fase II multicéntricos apoyan el empleo de Capecitabina 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 se les considere candidatas para tratamiento con antraciclinas. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.
Todas las indicaciones
En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con Capecitabina que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor SG comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie: SG media de 1100 días (IC 95%: 1007- 1200) frente a 691 días (IC 95%: 638- 754) con un HR del 0,61 (IC 95%: 0,56- 0,66).

FARMACOCINÉTICA
La farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos ha sido evaluada en pacientes tratados con dosis de 502 a 3514 mg/m²/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DUR medidos el día 1 y 14 fueron similares. El área bajo la curva (AUC) de 5-FU aumentó un 30-40% el día 14. La relación de dosis de Capecitabina disminuyó 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 alimentos reduce la velocidad de absorción de Capecitabina, pero solo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR, el metabolito a partir del cual se forma el 5-FU, a 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 α-fluoro-β-alanina (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 $AUC_{0-\infty}$ en µg/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.
Distribución
Los estudios *in vitro* con plasma humano han revelado que la Capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.
Biotransformación
En primer lugar, Capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la 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). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de Capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de Capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (rango de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (oscila de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (oscila 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 (FUH$_2$) 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 de la DPD es el paso limitante. La deficiencia de DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.
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 ensayos fase I para evaluar el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.
Pacientes con cáncer colorrectal
Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con Capecitabina 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, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.
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

– No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
– Embarazo y lactancia,
– Leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves
– Insuficiencia hepática grave
– Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min.),
– Tratamiento reciente o concomitante brivudina (ver *ADVERTENCIAS*)

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los agentes del régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos tóxicos que limitan la dosis

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

Diarrea

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea. Se deben monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa, administrar líquidos y reponer electrolitos si presentan deshidratación. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida). Se considera diarrea grado 2 al aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melena, o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o tratar desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando Capecitabina se da concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina y corregirse la deshidratación. El tratamiento no se reiniciará hasta que el paciente se haya rehidratado y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver *POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

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 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 le causan al paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (grado ≥ 2) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 o 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina, hasta que desaparezca el efecto o disminuya la intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse. Cuando Capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B_6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con Capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. Se han descripto arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía en pacientes tratados con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Hipo o Hipercalcemia

Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo e hipercalcemia preexistentes (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Enfermedad del Sistema Nervioso Central o Periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

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 (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Anticoagulación con derivados de Cumarinas

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 pacientes que reciben anticoagulantes derivados cumarínicos por vía oral concomitantemente con Capecitabina se debe evaluar estrechamente la respuesta de anticoagulación (RIN o tiempo de protrombina), con el objeto de ajustar la dosis de anticoagulante.

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con Capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Capecitabina (ver *CONTRAINDICACIONES e Interacción con otros medicamentos*). En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con Capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de Capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Insuficiencia Hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorear cuidadosamente el uso de Capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. La administración de Capecitabina deberá ser interrumpida si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina >3,0 por encima del límite superior normal (xLSN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST) de > 2,5 xLSN. El tratamiento con Capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta ≤ 3,0 xLSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤ 2,5 xLSN.

Insuficiencia Renal

La incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min.) con respecto a la población normal (*Véanse POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN* y *CONTRAINDICACIONES*).

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver *FARMACOCINÉTICA*). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.
La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

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

Deficiencia parcial de DPD

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

Test de deficiencia de DPD

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

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.
Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A (también conocida como DPYD*2A), c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal. Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (por ejemplo, combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.
Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c. 1679T>G, c.2846A>T y c. 1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.
La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.
Los datos de la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano (-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.
Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y ≤ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas

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

Reacciones cutáneas graves

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

Monitorización durante el tratamiento

Capecitabina

No existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Interacción con otros Medicamentos

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Anticoagulantes derivados de la Cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen algunos días y hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en algunos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que Capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4.
Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.

Fenitoína

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de Capecitabina con esta droga. Se debe monitorear regularmente a aquellos pacientes que toman fenitoína concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de su concentración plasmática de fenitoína.

Ácido Folínico

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

Brivudina

Se ha descripto una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropiridinas (por ejemplo, Capecitabina, 5-FU, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidín dehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (*Véase CONTRAINDICACIONES*). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Antiácidos

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

Alopurinol

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

Interacción con Citocromo P-450 2C9

Además de la warfarina, no hay estudios formales sobre interacciones entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener precaución cuando Capecitabina se coadministra con sustratos 2C9 (por ejemplo, fenitoína). Ver también interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina.

Interferón Alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m^2 por día), la dosis máxima tolerada de Capecitabina fue de 2000 mg/m^2 por día, mientras que fue de 3000 mg/m^2 por día cuando se empleó Capecitabina sola.

Radioterapia

La dosis máxima tolerada de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m^2 mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la dosis máxima tolerada es de 2000 mg/m^2 por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino

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

Bevacizumab

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

Interacción con Alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina. *(Véase CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS)*

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

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 (por ejemplo, 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 revirtió 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 (por ejemplo, 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*)

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Capecitabina.
Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Capecitabina

Embarazo

Capecitabina no ha sido estudiado en mujeres embarazadas, sin embargo, en base a estudios realizados en animales cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales.
Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o con Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.
Los perfiles de seguridad de Capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.
Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAM) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina se enumeran en la **Tabla 8** para Capecitabina administrada en monoterapia y en la **Tabla 9** para Capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAM por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000). Las RAM se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia

En la **Tabla 8** se incluyen las RAM asociadas con el uso de Capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1900 pacientes (estudios clínicos 1, 3, y 4). Las RAM se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 8 Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de Relevancia médica	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (RIN)/ Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia,	
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornossensoriales, Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara)
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor abdominal bajo, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmo- plantar**	Erupción, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Erupción macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Erupción, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

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

Capecitabina en terapia de combinación

La **Tabla 9** recoge aquellas RAM asociadas con el uso de Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las RAM se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia (ver **Tabla 8**). Las RAM poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de Capecitabina concuerdan con las RAM notificadas con Capecitabina en monoterapia o notificadas con Capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).
Algunas de las RAM son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de Capecitabina.

Tabla 9 Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, +Infección, Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la medula ósea, +Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardiaca/infarto	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, +Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal	
Trastornos hepatobiliares	-	Alteración de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Erupción eritematosa, Urticaria, Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, Debilidad, +Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, +Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

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

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie

Para la dosis de Capecitabina de 1250 mg/m^2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con Capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de Capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63% .Para la dosis de Capecitabina de 1000 mg/m^2 administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con Capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.
En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con Capecitabina (IC 95%: 201- 288). En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de Capecitabina (0,1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.
Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de Capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad

Además de las RAM descritas en las **Tablas 8 y 9,** y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de Capecitabina en monoterapia las siguientes RAM con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAM descritas en las **Tablas 8 y 9**, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de Capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Exposición a comprimidos de Capecitabina triturados o divididos

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con los menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con Capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con los < 60 años.
Los resultados de un metaanálisis 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 aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 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) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.
El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mielosupresión, mucositis, irritación y sangrado gastrointestinal. 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.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

DEREBEL 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.
DEREBEL 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55.114
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Paraguay: Representado por: KHAIRI. S.A., Av. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr Vasconcellos. Asunción, Paraguay. Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.
En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos. Asunción, Paraguay. Tel.: 220 418.
Bolivia / El Salvador / Paraguay / Rep. Dominicana: Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Venta bajo receta médica.

Fecha de Revisión: Mayo 2021

002398-0624 (2)