



La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa, se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. El metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de mutilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del 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.

USO CLÍNICO

Capecitabina está indicada para **(A)**:

- El tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- El tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- En el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.
- En combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- 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 antraciclinas.

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

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

La dosis habitual es de 1250 mg/m² en monoterapia, debe reducirse a 800- 1000 mg/m² en terapia combinada.

No existen datos específicos en niños.

Administración: con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a la capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo.

- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento renal <30 ml/min).
- Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa.
- Pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.

PRECAUCIONES

- Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento. No datos en niños. Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal basal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m².
- Monitorizar la función hepática durante el tratamiento. No hay datos en niños. No necesario ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática leve-moderada. Contraindicada si hay insuficiencia hepática grave.
- Precaución en pacientes con historial de enfermedad coronaria.
- Diarrea: se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida).
- Enfermedad del sistema nervioso central o periférico.
- Diabetes *mellitus* o alteraciones de los electrolitos.
- Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): la actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluyen, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.
- 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 presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento.
- Deficiencia parcial de DPD: Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta al 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.
- Pruebas para la deficiencia de DPD: se recomienda un análisis fenotípico o genotípico antes de iniciar el tratamiento.
- Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD: la realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.
- 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.
- Complicaciones oftalmológicas (queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de trastornos oculares).
- Reacciones cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el

tratamiento.

- Hipo- o hipercalcemia.
- Deshidratación. La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda cuando capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos.
- Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia).
- Cardiotoxicidad, incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, *shock* cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT).
- Contiene lactosa como excipiente.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños.

A continuación se describen las reacciones adversas muy frecuentes (>10%): anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, fatiga y astenia, alteración del gusto, parestesia y disestesia, neuropatía periférica, disgeusia, cefalea, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, letargia e intolerancia a temperatura.

Consultar la ficha técnica para una información más detallada.

En caso de sobredosis debe proporcionarse un tratamiento de soporte necesario, encaminado a corregir náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (por ejemplo, capecitabina, 5-fluorouracilo) originada por la inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa por brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del 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.
- Anticoagulantes derivados de cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de coagulación o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.
- Fenitoína: incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Se debe monitorizar

regularmente estos pacientes.

- Ácido fólico/ácido fólico: tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico.
- Sorivudina y análogos: inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.
- Alopurinol: Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.
- Se debe evitar la administración concomitante con vivos, bacilo de Calmette-Guérin (BCG), belimumab, natalizumab, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).
- Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con vacunas de virus atenuados, carvedilol, diclofenaco, denosumab, trastuzumab.
- Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con inhibidores del CYP2C9, leflunomida o roflumilast.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo y rojo (E172), talco.

Conservación: no conservar a temperaturas superiores a 30 °C.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Xeloda[®]. Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 24/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Micromedex Healthcare[®] Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex[®] System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado el 24/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.^a edición. España: Springer Healthcare; 2020.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la

bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).