

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CORRETAL

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

500 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Corretal 150 mg contiene:

Capecitabina.....150 mg

Excipientes c.s.: lactosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, edetato disódico, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de Corretal 500 mg contiene:

Capecitabina.....500 mg

Excipientes c.s.: lactosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, edetato disódico, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Corretal tiene la condición de Equivalente Terapéutico.

FARMACOLÓGICA

- Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La capecitabina se deriva del carbamato de fluoropirimidina, un agente citotóxico tumor-activado y tumor-selectivo, que se planeó para administración oral. La capecitabina es atóxica in vitro; in vivo, sin embargo, se convierte secuencialmente en la fracción citotóxica 5-fluoruracilo (5-FU), que, a su vez es posteriormente metabolizada. La formación 5-FU se produce preferentemente en el tumor por un factor angiogénico asociado al tumor, llamado timidina fosforilasa (dThdPase), minimizando así la exposición de los tejidos sanos del organismo al 5-FU sistémico.

La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina en 5-FU conduce a mayores concentraciones de 5-FU en los tejidos tumorales. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal (n = 8), la relación de la concentración de 5-FU en los tumores colorrectales versus los tejidos adyacentes fue de 3.2 (intervalo de 0.9 a 8.0). La relación de la concentración de 5-FU en tumor versus plasma fue de 21.4 (intervalo de 3.9 a 59.9), mientras que la relación entre los tejidos sanos y el plasma fue de 8.9 (intervalo de 3.0 a 25.8). La actividad de la timidina fosforilasa fue cuatro veces mayor en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente.

Diversos tumores humanos, tales como cáncer de mama, gástrico, colorrectal, cervical y de ovario presentan un nivel de timidina fosforilasa superior [capaz de convertir 5'-DFUR (5'-desoxi-5-fluorouridina) en 5-FU] que el de los tejidos normales correspondientes.

Tanto las células normales como las células tumorales metabolizan el 5-FU a monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos causan daño a las células por medio de dos mecanismos diferentes. Inicialmente, FdUMP y el cofactor folato N-metilentetrahidrofolato se unen al timidilato sintasa (TS) para formar un complejo ternario covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir de uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, que a su vez, es esencial para la síntesis del ADN, por lo que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. Por otra parte, las enzimas nucleares de transcripción pueden incorporar FUTP erróneamente en lugar de trifosfato de uridina (UTP) durante la síntesis del ARN. Este error metabólico puede interferir con el procesamiento del ARN y la síntesis de proteínas.

- **Farmacocinética**

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina se absorbe rápida y extensamente, seguida por una extensa conversión en los metabolitos, 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR).

La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero con un efecto mínimo sobre las áreas bajo la curva (AUC) del 5'-DFUR y de su metabolito posterior 5-FU. A los catorce días de administración, después de la ingesta de alimentos, con la dosis de 1,250 mg/m², las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL (α-fluoro-β-alanina, metabolito inactivo de 5-FU) fueron 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46, respectivamente. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx} en horas) fueron 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores de AUC 0-∞ en µg*h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución

Unión proteica

Estudios realizados con plasma humano in vitro determinaron que en los enlaces de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU las proteínas, principalmente la albúmina, fueron 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Metabolismo

La capecitabina se metaboliza primero por medio de la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que luego se convierte en 5'-DFUR por la citidina-deaminasa, que se encuentra principalmente en el hígado y en los tejidos tumorales.

La formación de 5-FU se produce preferentemente en el tumor por el factor angiogénico asociado al tumor, dThdPase (timidina fosforilasa), minimizando de este modo la exposición sistémica de los tejidos sanos del organismo a 5-FU sistémico.

La AUC plasmática de 5-FU es de 6 a 22 veces más baja que la que se observa después de la administración intravenosa en bolus de 5FU (dosis de 600 mg/m²). Los metabolitos de la

capecitabina se convierten en citotóxicos sólo después de la conversión a 5-FU y a anabolitos de 5-FU (ver sección "Farmacodinámica").

Entonces, el 5-FU se cataboliza y da origen a los metabolitos inactivos dihidro-5-fluorouracilo (FUH2), ácido 5-fluoro-ureido-propiónico (FUPA) y α -fluoro- β -alanina (FBAL) vía dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que es limitante de la velocidad.

Eliminación

Las vidas promedio de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23, respectivamente. La farmacocinética de la capecitabina se evaluó en un rango de dosis de 502 a 3,514 mg/m²/día. Los parámetros de la capecitabina, de 5'-DFCR y de 5'-DFUR medidos en los días 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU fue de 30% a 35% más grande en el día 14, pero no aumentó en los días siguientes (día 22). Con dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos fue proporcional a la dosis, excepto para 5-FU. Después de la administración oral, los metabolitos de capecitabina se recuperan principalmente en la orina, cerca de 95.5% de la dosis. La excreción fecal es mínima (2.6%). El principal metabolito que se excreta en la orina es FBAL, que representa 57% de la dosis administrada. Aproximadamente el 3% de la dosis administrada se excreta en la orina como fármaco inalterado.

Terapia combinada

En estudios de fase I no se demostraron efectos de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) y no se observó ningún efecto del docetaxel o del paclitaxel sobre la farmacocinética de 5'-DFUR (el metabolito más importante de capecitabina).

Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población se realizó después del tratamiento de 505 pacientes, portadores de cáncer colorrectal, con capecitabina a una dosis de 1,250 mg/m² dos veces al día. El género, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, el Desempeño de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, el AST y el ALT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Los pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la bioactivación y la farmacocinética de capecitabina en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada debida a metástasis hepáticas (ver sección "Instrucciones especiales de dosificación").

No hay datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Con base en estudios de farmacocinética en pacientes con cáncer con insuficiencia renal leve a severa, no hay evidencia del efecto de la eliminación de creatinina en la farmacocinética del fármaco inalterado 5-FU. Se constató que la eliminación de creatinina influye en la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de aumento del AUC cuando la eliminación de creatinina disminuye en 50%) y a FBAL (aumento de 114% de AUC, cuando la eliminación de creatinina disminuye en 50%). FBAL es un metabolito sin actividad anti proliferativa; 5'-DFUR es un precursor directo de 5-FU (ver sección "Instrucciones especiales de dosis").

Ancianos

En base al análisis farmacocinético de la población, incluyendo pacientes de 27 a 86 años, siendo 234 (46%) pacientes de 65 años o más, la edad no tuvo influencia sobre la farmacocinética de 5'-DFUR y 5-FU. El AUC de FBAL aumentó con la edad (20% en aumento de la edad resultó en 15% de aumento en la AUC de FBAL). Este incremento se debe probablemente a los cambios en la función renal (ver sección anterior "Los pacientes con insuficiencia renal").

Etnia

En base al análisis farmacocinético de la población, que incluyó 455 pacientes de raza blanca (90.1%), 22 pacientes negros (4.4%) y 28 pacientes de otra raza o etnia (5.5%), no hubo diferencias en la farmacocinética de capecitabina entre los pacientes blancos y negros.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía Oral

USO ADULTO

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito, Análogos de la pirimidina),

Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Este medicamento está indicado para el tratamiento de cáncer de mama, de colon y de recto (que son partes del intestino grueso), y cáncer gástrico, bajo las siguientes condiciones:

Carcinoma de mama:

Capecitabina en asociación con docetaxel está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento anterior debe haber incluido una antraciclina.

En monoterapia, Capecitabina está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico cuando haya fracasado la quimioterapia con taxanos y antraciclinas o cuando no esté indicado proseguir el tratamiento con antraciclinas.

Carcinoma colorrectal:

Capecitabina está indicado como tratamiento adyuvante del cáncer de colon etapa III (etapa C de Dukes) en pacientes quienes han sufrido resección completa del tumor primario.

Capecitabina está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Carcinoma esofagogástrico:

Capecitabina está indicado como tratamiento de primera línea del cáncer esofagogástrico avanzado o metastásico, en asociación con epirubicina y oxaliplatino o cisplatino.

Cáncer gástrico:

Capecitabina en combinación con oxaliplatino está indicado como tratamiento adyuvante de pacientes luego de la resección completa de adenocarcinoma gástrico en etapa II y III.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral por la mañana y noche, 30 minutos después de las comidas. Ingerir las tabletas con agua.

Este fármaco no debe partirse, abrirse o masticarse. Dosis recomendadas:

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Capecitabina en monoterapia es de 1.250 mg/m² 2 veces al día (mañana y noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración.

Tratamiento de combinación

Cáncer de mama

En asociación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Capecitabina en el tratamiento del carcinoma de mama metastásico es de 1.250 mg/m² 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación 7 días sin administración; la dosis de docetaxel es de 75 mg/m² en infusión intravenosa (i.v.) de 1 hora, cada 3 semanas.

De acuerdo con la información sobre el docetaxel, los pacientes tratados con Capecitabina junto con docetaxel deben recibir premedicación antes de administrar el docetaxel.

Cáncer de colon, colorrectal, gástrico y esofagogástrico

En el tratamiento de combinación (excepto con el irinotecán), la dosis inicial recomendada de Capecitabina es de 800-1.000 mg/m² administrados 2 veces al día durante 2 semanas, y a continuación un periodo de 7 días sin administración, o de 625 mg/m² 2 veces al día si la administración es continua (v. 3.1.2 Estudios clínicos/Eficacia, para obtener más información).

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

La inclusión del bevacizumab en un régimen de combinación no tiene efecto en la dosis inicial de Capecitabina. En los pacientes con cáncer de colon en estadio III se recomienda el tratamiento adyuvante durante un total de 6 meses.

De acuerdo con la información sobre el cisplatino y el oxaliplatino, en los pacientes tratados con Capecitabina más cisplatino u oxaliplatino se debe administrar premedicación antiemética y mantener una hidratación adecuada antes de iniciar la administración de cisplatino.

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

Tabla 5. Cálculo de la dosis de capecitabina, de acuerdo con la superficie corporal, para una dosis inicial de 1,250 mg/m² de capecitabina

	Dosis de 1,250 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1,250 mg/m ²	Número de tabletas de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada administración por la mañana o la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
<1.26	1,500	–	3	1,150	800
1.27 - 1.38	1,650	1	3	1,300	800
1.39 - 1.52	1,800	2	3	1,450	950
1.53 - 1.66	2,000	–	4	1,500	1,000
1.67 - 1.78	2,150	1	4	1,650	1,000
1.79 - 1.92	2,300	2	4	1,800	1,150
1.93 - 2.06	2,500	–	5	1,950	1,300
2.07 - 2.18	2,650	1	5	2,000	1,300
≥ 2.19	2,800	2	5	2,150	1,450

Tabla 6. Cálculo de la dosis estándar y la dosis reducida de capecitabina de acuerdo con la superficie corporal, para una dosis inicial de 1,000 mg/m² de capecitabina

	Nivel de dosificación 1,000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1,000 mg/m ²	Número de tabletas de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada administración por la mañana o la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1.26	1,150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1,300	2	2	1,000	600
1.39 - 1.52	1,450	3	2	1,100	750
1.53 - 1.66	1,600	4	2	1,200	800
1.67 - 1.78	1,750	5	2	1,300	800
1.79 - 1.92	1,800	2	3	1,400	900
1.93 - 2.06	2,000	–	4	1,500	1,000

2.07 - 2.18	2,150	1	4	1,600	1,050
≥ 2.19	2,300	2	4	1,750	1,100

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

Generales: La toxicidad causada por la administración de capecitabina puede controlarse por tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis de capecitabina (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Después de reducida, la dosis no debe aumentarse posteriormente.

En casos de toxicidad en los que el médico considere que un agravamiento o riesgo para la vida es improbable, el tratamiento puede mantenerse con la misma dosis, sin reducción o interrupción.

No se recomienda modificaciones de dosis para eventos adversos grado 1. La terapia con capecitabina debe interrumpirse si ocurre evento adverso grado 2 ó 3. Después de solucionado el evento adverso o si su intensidad se reduce a grado 1, la terapia con capecitabina puede reiniciarse con dosis total o conforme al ajuste de dosis descrito en la Tabla 7. En caso de evento grado 4, la terapia debe discontinuarse o interrumpirse hasta que el evento haya sido solucionado o disminuido a grado 1, y entonces la terapia debe reiniciarse con 50% de la dosis original. Se debe informar a los pacientes tratados con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente si ocurre toxicidad grave o moderada. Las dosis de capecitabina no recibidas debido a toxicidad no deben sustituirse.

Hematología: Los pacientes con recuento basal de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ y/o con recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ no deben tratarse con capecitabina. Si las evaluaciones de laboratorio no programadas durante un ciclo de tratamiento muestran toxicidad hematológica de grado 3 o 4, el tratamiento con capecitabina debe interrumpirse.

La tabla a continuación muestra las modificaciones de dosis recomendadas después de toxicidad relacionada con la capecitabina.

Tabla 7. Recomendación de reducción de la dosis de capecitabina

Toxicidad grados conforme a NCIC*	Modificación de la dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
· Grado 1	Mantener la dosis	Mantener la dosis
· Grado 2		
– 1ª ocurrencia	Interrumpir hasta resolución a grado 0 - 1	100%
– 2ª ocurrencia		75%
– 3ª ocurrencia		50%
– 4ª ocurrencia	Interrumpir el tratamiento definitivamente	No se aplica
· Grado 3		
– 1ª ocurrencia	Interrumpir hasta resolución a grado 0 - 1	75%
– 2ª ocurrencia		50%
– 3ª ocurrencia	Interrumpir el tratamiento	No se aplica
· Grado 4		

– 1ª ocurrencia	Interrumpir el tratamiento definitivamente O Si el médico considera que continuar está en el mejor interés para el paciente, interrumpa hasta resolución a grado 0-1	50%
– 2ª ocurrencia	Interrumpir el tratamiento definitivamente	No se aplica

* De acuerdo con el “National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria” (versión 1) o el “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) del Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute versión 3.0. Para los eventos adversos del síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia ver sección “Advertencias y precauciones”.

Terapia combinada

Al usar capecitabina en combinación con otros fármacos, las modificaciones de dosis de capecitabina debida a toxicidad deben efectuarse de acuerdo con la Tabla 7 y de acuerdo con el prospecto de los otros agentes.

Al comienzo del ciclo de tratamiento, si se indica retrasar el tratamiento tanto para capecitabina como para otros fármacos, la administración de todos los agentes debe retrasarse hasta que se cumplan los requisitos para reiniciar la administración de todos los fármacos.

Durante un ciclo de tratamiento en el que el médico considere que las toxicidades no se relacionan con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y la dosis del otro agente debe ajustarse de acuerdo a la posología del producto.

Si hay necesidad de discontinuación permanente del otro agente, el tratamiento con capecitabina puede reanudarse cuando se cumplen los requisitos para el reinicio.

Esta recomendación se aplica a todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Instrucciones especiales sobre la dosis

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepática

En los pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepáticas, no es necesario ningún ajuste de la dosis inicial. Sin embargo, estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados (ver secciones "Farmacocinética" y "Advertencias y precauciones"). No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada [eliminación de creatinina 30 - 50 mL/min (Cockcroft y Gault)] en la evaluación inicial, se recomienda reducir la dosis a 75% para una dosis inicial de 1,250 mg/m².

En pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina 51-80 mL/min) no se recomiendan ajustes de la dosis inicial. Se recomienda un monitoreo cuidadoso e interrupción

rápida del tratamiento si el paciente desarrolla un evento adverso de grado 2, 3 o 4, con posterior ajuste de dosis según se define en la Tabla 7 (ver también la sección "Farmacocinética en situaciones clínicas especiales"). Si la eliminación de creatinina calculada disminuye durante el tratamiento a un valor por debajo de 30 mL/min, capecitabina debe interrumpirse. La recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada se aplica tanto a la monoterapia como al uso en combinación.

Para los cálculos de dosis, consulte las tablas 5 y 6.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de capecitabina en niños.

Ancianos

- No es necesario ajustar la dosis inicial de monoterapia con capecitabina. Entre los pacientes de 60 a 79 años con cáncer colorrectal que recibieron capecitabina en monoterapia en el contexto de la enfermedad metastásica, la incidencia de toxicidad gastrointestinal fue similar a la de la población general. En los pacientes geriátricos de 80 o más años de edad, un porcentaje más alto mostró eventos adversos gastrointestinales reversibles, de grado 3 o 4, tales como diarrea, náuseas y vómitos (ver sección "Instrucciones especiales de dosificación").

Cuando se utilizó capecitabina en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos (≥ 65 años) comparados con pacientes más jóvenes tuvieron más reacciones adversas de grado 3 o 4 y reacciones adversas que provocaron la discontinuación del tratamiento. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de los pacientes ancianos.

- En combinación con docetaxel se observó una mayor incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento y de eventos adversos graves también relacionados con el tratamiento que condujeron a la interrupción en pacientes de 60 años o más, en comparación con los pacientes menores de 60 años. En pacientes mayores de 60 años, tratados con la combinación de capecitabina más docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 75% (950 mg/m^2 dos veces al día).

Para el cálculo de dosis, ver la Tabla 6.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Experiencia de los estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco consideradas por el investigador como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se obtuvieron de estudios clínicos realizados con capecitabina en monoterapia (en la terapia adyuvante del cáncer colorrectal, la terapia del cáncer colorrectal metastásico, y el cáncer de mama metastásico) y estudios clínicos realizados con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia para múltiples indicaciones. Las reacciones adversas a fármacos se dividieron en categorías apropiadas en las tablas siguientes de acuerdo con la incidencia más alta observada a partir del análisis conjunto de siete estudios clínicos. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden descendente en relación con el criterio de gravedad. Las frecuencias se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 5/100$ y $<1/10$) y poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$).

La capecitabina en monoterapia

Se reportaron los datos de seguridad de capecitabina en monoterapia para pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para el cáncer colorrectal y para pacientes que recibieron tratamiento para cáncer de mama o colorrectal metastásico. El reporte de seguridad incluye datos de un estudio de fase III de cáncer colorrectal en la terapia adyuvante (995 pacientes tratados con capecitabina y 974 tratados con 5-FU/LV intravenoso); cuatro estudios de fase II en mujeres con cáncer de mama (n = 319) y tres estudios (uno de fase II y dos de fase III) en pacientes con cáncer colorrectal (n = 630). El perfil de seguridad de la monoterapia con capecitabina en pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para el cáncer colorrectal es comparable al de quienes recibieron tratamiento para cáncer de mama o colorrectal metastásico. La intensidad de las reacciones adversas se graduó de acuerdo con las categorías de toxicidad del sistema de clasificación NCIC CTC.

Tabla 8. Resumen de reacciones adversas reportadas en ≥5% de los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Reacciones adversas por sistema	Muy común (≥ 10 %)	Común (≥ 5% y < 10%)
Trastornos de metabolismo y nutrición	Anorexia (G3/4: 1%)	Deshidratación (G3/4: 3%) Diminución del apetito (G3/4: 1%)
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia Disgeusia (G3/4: 3%) Cefalea (G3/4: < 1%) Sensación de mareo (excluyendo vértigo) (G3/4: 1%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis (G3/4: 1%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 13%) Vómito (G3/4: 4%) Náusea (G3/4: 4%) Estomatitis (todos)* (G3/4: 4%) Dolor abdominal (G3/4: 3%)	Estreñimiento (G3/4: 1%) Dolor abdominal, región superior (G3/4: 1%) Dispepsia (G3/4: 1%)
Trastornos hepato biliares		Hiperbilirrubinemia (G3/4: 1%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie** (G3/4: 17%) Dermatitis (G3/4: < 1%)	Rash cutáneo Alopecia Eritema (G3/4: 1%) Piel seca (G3/4: < 1%)
Trastornos generales y relacionados al sitio de administración	Fatiga (G3/4: 3%) Letargia (G3/4: < 1%)	Pirexia (G3/4: 1%) Debilidad (G3/4: 1%) Astenia (G3/4: < 1%)

* Estomatitis, inflamación de la mucosa, ulceración de la mucosa, ulceración bucal.

* Basado en experiencia post-comercialización, el síndrome mano-pie persistente o grave puede eventualmente ocasionar pérdida de las huellas digitales (Ver la sección “Advertencias y Precauciones”).

Se reportaron grietas en la piel como por lo menos remotamente relacionadas a capecitabina en menos del 2% de los pacientes en siete estudios clínicos concluidos (n = 949).

Las siguientes reacciones adversas representan toxicidad conocida de la terapia con fluoropirimidina y fueron reportadas como remotamente relacionadas a capecitabina en menos del 5% de los pacientes en siete estudios clínicos concluidos (n = 949).

– Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca, flatulencia, reacciones adversas relacionadas con ulceración/inflamación de las membranas mucosas, tales como esofagitis, gastritis, duodenitis, colitis y hemorragia gastrointestinal.

– Trastornos cardíacos: edema de las extremidades inferiores, dolor torácico no cardíaco incluyendo angina de pecho, cardiomiopatía, infarto/isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, taquicardia, arritmias atriales, incluyendo fibrilación atrial y extrasístoles ventriculares.

– Trastornos del sistema nervioso: insomnio, confusión, encefalopatía y cambios de los signos cerebelosos tales como ataxia, disartria, cambios en el equilibrio y trastornos de la coordinación.

– Infecciones e infestaciones: reacciones adversas relacionadas con depresión de la médula ósea, compromiso del sistema inmunológico y/o rompimiento de las membranas mucosas, tales como infecciones locales, infecciones sistémicas fatales (incluyendo etiologías bacterianas, víricas y fúngicas) y sepsis.

– Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, depresión de la médula ósea y pancitopenia.

– Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: prurito, exfoliación localizada, hiperpigmentación cutánea, trastornos ungueales, reacciones de fotosensibilidad y síndrome de radio-sensibilización.

– Trastornos generales relacionados al sitio de administración: dolor en las extremidades y dolor torácico (no cardíaco).

– Ojos: irritación ocular.

– Respiratorios: disnea y tos.

– Musculoesqueléticos: dolor lumbar, mialgia y artralgia.

– Trastornos psiquiátricos: depresión.

– Se reportó insuficiencia hepática y hepatitis durante los estudios clínicos y post-comercialización, pero no se estableció una relación de causa con el tratamiento de capecitabina.

Capecitabina en terapia combinada

La Tabla 9 muestra las reacciones adversas a fármacos asociados con el uso de capecitabina en terapia combinada con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, además de las ya reportadas en monoterapia y/o con mayor frecuencia. El perfil de seguridad fue similar en todas las indicaciones y terapias de combinación. Estas reacciones ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con capecitabina en combinación con otros quimioterapéuticos. Las reacciones adversas a fármacos se dividieron en categorías apropiadas en la tabla siguiente, de acuerdo con la más alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos. Algunas de las reacciones adversas se observan comúnmente en los tratamientos quimioterapéuticos (como la neuropatía sensorial periférica con el uso de docetaxel u oxaliplatino) o con bevacizumab (por

ejemplo, hipertensión); sin embargo, una exacerbación de los síntomas debida al tratamiento con capecitabina no puede excluirse.

Tabla 9. Reacciones adversas muy comunes y comunes con capecitabina en combinación con diferentes quimioterapéuticos además de aquellas que se presentan con capecitabina en monoterapia

Reacciones adversas por	Muy común (≥ 10 %)	Común (≥ 5% y < 10%)
Infecciones e infestaciones		Infección+ Candidiasis oral
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia+ Leucopenia+ Neutropenia febril+ Trombocitopenia+ Anemia+	
Trastornos de metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Hipokalemia Disminución del peso
Trastornos psiquiátricos		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Neuropatía sensorial periférica Neuropatía Trastorno del gusto Parestesia Disgeusia Disestesia Dolor de cabeza	Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos vasculares	Trombosis / embolismo Hipertensión Edema de los miembros inferiores	
Respiratorio	Disestesia faríngea Dolor de garganta	Epistaxis Disfonía Rinorrea Disnea
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia Trastorno ungueal	
Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos	Artralgia Mialgia Dolor en las extremidades	Dolor en el maxilar Dolor de espalda

Trastornos generales y del lugar de administración	Pirexia Astenia Debilidad Intolerancia a la temperatura	Fiebre+ Dolor
---	--	---------------

Frecuencias basadas en todos los grados, excepto cuando se marcan con el signo +, que corresponden únicamente a reacciones adversas de grado 3 y 4.

Reacciones de hipersensibilidad (2%) e isquemia/infarto de miocardio (3%) se han reportado con frecuencia con el uso de capecitabina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, pero en menos del 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas raras o poco comunes reportadas con capecitabina en combinación con otros quimioterapéuticos son compatibles con las reacciones adversas descritas con el uso de capecitabina en monoterapia o de los productos combinados en monoterapia (ver información de prescripción de productos de combinación).

Anormalidades de laboratorio

La tabla siguiente muestra las anomalías de laboratorio observadas en 995 pacientes (en el tratamiento de cáncer colorrectal) y 949 pacientes (en el tratamiento de cáncer de mama o colorrectal metastásico), independientemente de la relación con la terapia con capecitabina.

Tabla 10. Anormalidades de laboratorio con el uso de capecitabina en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer colorrectal, cáncer de mama y colorrectal metastásico.

Parámetro	capecitabina 1,250 mg/m² dos veces al día intermitente
	Pacientes con anomalías de grados 3/4 (%)
Aumento de ALT (TGP)	1.6
Aumento de AST (TGO)	1.1
Aumento de la fosfatasa alcalina	3.5
Aumento del calcio	1.1
Disminución de calcio	2.3
Disminución de granulocitos	0.3
Disminución de hemoglobina	3.1
Disminución de linfocitos	44.4
Disminución de neutrófilos	3.6
Disminución de neutrófilos/granulocitos	2.4
Disminución de las plaquetas	2.0
Disminución del potasio	0.3
Aumento de la creatinina sérica	0.5
Disminución del sodio	0.4
Aumento de la bilirrubina	20
Hiper glucemia	4.4

Las anomalías de laboratorio se clasificaron de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación NCIC CTC.

Post-comercialización
Tabla 11. Reacciones adversas a fármacos (RAF) identificados durante la exposición posterior a la comercialización

Clase de sistemas y órganos	Reacciones adversas a los (RADs) fármacos	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (ver "Advertencias y precauciones").	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Leucoencefalopatía tóxica	Desconocida
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestática	Muy rara
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipertrigliceridemia	Desconocida
Trastornos del tejido subcutáneo y piel	Lupus eritematoso cutáneo, reacciones cutáneas graves como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET).	Muy rara
Trastornos de los ojos	Estenosis del ducto lagrimal, trastornos de córnea incluyendo queratitis	Muy rara

CONTRAINDICACIONES

Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula del producto.

Este fármaco está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas o con hipersensibilidad conocida al fluorouracilo. Al igual que las otras fluoropirimidina, capecitabina está contraindicada en pacientes con deficiencia conocida de DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa).

La capecitabina no debe administrarse concomitantemente con zidovudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina (véase la sección "Interacciones medicamentosas").

Este fármaco está contraindicado para uso por pacientes con insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina inferior a 30 ml/min).

Si hay contraindicaciones para cualquiera de los agentes en combinación, el agente no debe utilizarse.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales: Los pacientes tratados con capecitabina deben ser estrechamente monitoreados en cuanto a toxicidad. La mayoría de los efectos adversos es reversible y no requiere discontinuación permanente del tratamiento, aunque la suspensión y los ajustes de dosis pueden ser necesarios.

Estreñimiento, sequedad de boca y flatulencia son eventos gastrointestinales comunes a la terapia combinada de capecitabina con otros fármacos como el oxaliplatino.

Diarrea: La capecitabina puede inducir diarrea, que puede ser grave. Los pacientes con diarrea severa deberán ser cuidadosamente monitoreados y, si hay deshidratación, deben recibir líquidos con reposición de electrolitos. Se deben establecer tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida), en los casos indicados y cuanto antes. Si es necesario debe reducirse la dosis (ver sección “dosis y administración”).

Deshidratación: la deshidratación debe evitarse o corregirse desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náusea, vómitos o diarrea pueden deshidratarse rápidamente.

La deshidratación puede causar insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con compromiso pre-existente de la función renal o cuando la capecitabina se administra concomitantemente con agentes nefrotóxicos conocidos. Se han reportado desenlaces fatales de falla renal en esas situaciones (ver sección “Reacciones adversas”). Si ocurre deshidratación grado 2 (o superior), inmediatamente debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina y la deshidratación debe corregirse. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que el paciente esté hidratado y todas las causas que llevaron a la deshidratación hayan sido corregidas o controladas. Las modificaciones de dosis a aplicar son aquellas para el evento que causó la deshidratación (ver sección “dosis y administración”).

Precauciones

El espectro de cardiotoxicidad observado con capecitabina es similar al de otras pirimidinas fluoradas. Este incluye infarto del miocardio, angina, arritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca y alteraciones electrocardiográficas. Estos eventos adversos pueden ser más comunes en pacientes con historia previa de enfermedad coronaria.

Raramente se ha relacionado una toxicidad grave inesperada (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad), asociada a 5-FU con una deficiencia de actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Por lo tanto, no puede excluirse una conexión entre la disminución de los niveles de DPD y el aumento de hechos tóxicos potencialmente fatales de 5-FU.

La capecitabina puede causar reacciones graves en la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección "Reacciones adversas – Post-Comercialización"). La capecitabina se debe discontinuar de forma permanente en pacientes que presenten una reacción severa de la piel, que pudiera ser atribuida al tratamiento con capecitabina.

La capecitabina puede inducir el síndrome mano-pie [eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral (de las extremidades) inducido por la quimioterapia]. Es una toxicidad cutánea con gravedad variable de grado 1 a 3 (en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia en el ámbito de la enfermedad metastásica, el tiempo promedio de aparición es de 79 días, con variación de 11 a 360 días). El síndrome mano-pie persistente o grave (grado 2 o superior) con el tiempo puede conducir a pérdida de las huellas dactilares, lo que podría afectar la identificación del paciente.

El grado 1 del síndrome mano-pie se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo o eritema de las manos y/o pies y/o incomodidad que no interrumpe las actividades normales. El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso e hinchazón de los pies y/o manos y/o malestar que afecta a las actividades diarias del paciente. El síndrome mano-pie de grado 3 se define como descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas o dolor severo en los pies y/o manos y/o molestia intensa que impide al paciente trabajar o realizar sus actividades diarias normales.

Si ocurre síndrome mano-pie de grados 2 o 3, la administración de capecitabina debe interrumpirse hasta la resolución del evento o disminución de la intensidad a grado 1.

Después de la aparición del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis subsiguientes de capecitabina deben disminuirse (véase la sección "Dosis y administración"). Cuando se utilizan capecitabina y cisplatino en combinación, no se aconseja el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento sintomático o profiláctico secundario del síndrome mano-pie, ya que casos publicados reportan que el uso de vitamina B6 puede reducir la eficacia del cisplatino. Hay evidencias de que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie en pacientes bajo tratamiento con capecitabina.

La capecitabina puede inducir hiperbilirrubinemia. La administración de capecitabina debe interrumpirse si las elevaciones de bilirrubina relacionadas con el tratamiento son tres veces más altas que el límite superior de lo normal o si se producen elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) relacionadas con el tratamiento que estén 2.5 veces por encima del límite normal superior. El tratamiento puede reiniciarse cuando la bilirrubina disminuye a ≤ 3 veces el límite normal superior o cuando las transaminasas hepáticas disminuyen a ≤ 2.5 veces el límite normal superior.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos de capecitabina sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria.

Embarazo y lactancia

Categoría de riesgo en el embarazo: Este fármaco no debe ser usado por mujeres embarazadas sin orientación médica. Informe inmediatamente a su médico si tiene sospechas de embarazo.

No se han realizado estudios de uso de capecitabina en mujeres embarazadas; sin embargo, en base a las propiedades farmacológicas y toxicológicas de la capecitabina, se supone que la capecitabina podría generar daño al feto si se administra a mujeres embarazadas.

En estudios sobre toxicidad reproductiva en animales, la administración de capecitabina produjo embriofetalidad y teratogenicidad. Estos hallazgos son efectos esperados de los derivados de las fluoropirimidinas.

La capecitabina debe considerarse potencialmente teratogénica en humanos. La capecitabina no debe usarse durante el embarazo. Si se usa capecitabina durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe este fármaco, se le debe advertir del riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para que eviten embarazarse durante el tratamiento con capecitabina.

No se sabe si la capecitabina se excreta en la leche humana. En un estudio con administración de una sola dosis de capecitabina en ratas lactantes se detectó una cantidad significativa de metabolitos de capecitabina en la leche. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con capecitabina.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos:

La incidencia de toxicidad gastrointestinal fue similar en pacientes con cáncer colorrectal metastásico entre 60 y 79 años, que usaron capecitabina en monoterapia y en la población general. En pacientes de 80 años o mayores, un porcentaje más alto presentó eventos adversos gastrointestinales reversibles de grado 3 o 4, como diarrea, náuseas y vómitos (ver sección "dosis y administración"). Cuando se usó capecitabina en combinación con otros agentes, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) presentaron más eventos adversos de grado 3 y 4 y eventos adversos que condujeron a la discontinuación, que los pacientes más jóvenes. Un análisis de los datos de seguridad en pacientes de 60 años o más tratados con capecitabina en combinación con docetaxel mostraron un aumento en la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 y 4, eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y la discontinuación prematura del tratamiento debidos eventos adversos, en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.

Insuficiencia renal:

Capecitabina debe administrarse con precaución en pacientes con función renal comprometida. Como se ha visto con 5-FU, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 fue mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (eliminación de creatinina 30-50 ml/min) (ver sección "dosis y administración").

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática deben monitorearse cuidadosamente cuando se les administra capecitabina. No se conoce el efecto de la insuficiencia hepática no relacionada con metástasis en el hígado o insuficiencia hepática grave en pacientes tratados con capecitabina (ver secciones "Farmacocinética" y "dosis y administración").

Hasta el momento no hay información de que capecitabina pueda causar *doping*.

NO TOME ESTE MEDICAMENTO SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MÉDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD.

INTERACCIONES

Anticoagulantes cumarínicos: se han reportado parámetros de coagulación y/o sangrado alterado en pacientes que usaban concomitantemente capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina, como warfarina y femprocumon. Estos eventos ocurrieron dentro de unos pocos días o incluso hasta algunos meses después del inicio de la terapia con capecitabina y, en algunos casos, un mes después de la interrupción de la ingesta de capecitabina. En un estudio clínico de interacción

después de una sola dosis de 20 mg de warfarina, capecitabina aumentó en 57% el AUC de la S-warfarina con un aumento de 91% del valor de INR. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición del sistema del citocromo P450, isoenzima 2C9, por la capecitabina. Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorearse regularmente en relación a cualquier cambio en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis de anticoagulante debe ajustarse de manera apropiada.

Sustratos del citocromo P450 2C9: No hay estudios formales sobre la interacción medicamentosa entre capecitabina y otros fármacos metabolizados por el citocromo P450 isoenzima 2C9. Deben adoptarse precauciones cuando se co-administra capecitabina con estos fármacos.

Fenitoína: Se reportó un aumento en la concentración plasmática de fenitoína durante el uso concomitante con capecitabina. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con fenitoína, pero se cree que el mecanismo de interacción es la inhibición de la CYP isoenzima 2C9 por la capecitabina. Se debe monitorear regularmente a los pacientes que reciben fenitoína concomitantemente con capecitabina con relación al aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Interacción fármaco/alimento: en todos los estudios se indicó a los pacientes que tomaran la capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a una comida. Considerando que los datos de seguridad y eficacia actuales se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos.

Antiácidos: el efecto de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina se investigó en pacientes con cáncer. Hubo un pequeño aumento en las concentraciones plasmáticas de capecitabina y del metabolito 5'-DFCR; no hubo ningún efecto en los tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Leucovorin® (ácido folínico): Se investigó el efecto de Leucovorin® sobre la farmacocinética de capecitabina a pacientes con cáncer. Leucovorin® no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, tiene un efecto sobre la farmacocinética de capecitabina cuya toxicidad puede ser aumentada por Leucovorin®.

Zidovudina y análogos: Se ha descrito en la literatura una interacción clínicamente significativa entre zidovudina y 5-FU, que resulta de la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la zidovudina. Esta interacción conlleva incremento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, que es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse concomitantemente con zidovudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina (véase la sección "Contraindicaciones"). Debe haber un periodo de espera de por lo menos cuatro semanas entre el final de la terapia con zidovudinas o con sus análogos relaciones, como brivudina, y el inicio de terapia con capecitabina.

Oxaliplatino: no hubo diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, libres de platino o platino total, cuando capecitabina y oxaliplatino se administraron en combinación con o sin bevacizumab.

Bevacizumab: no hubo efecto clínicamente significativo de bevacizumab sobre los parámetros farmacocinéticos de capecitabina o sus metabolitos.

**Informe a su médico o cirujano dentista si está haciendo uso de algún otro medicamento.
No use el medicamento sin conocimiento de su médico. Puede ser peligroso para su salud.**

SOBREDOSIS

Las manifestaciones agudas de sobredosis incluyen náusea, vómitos, diarrea, mucosidad, irritación y sangrado gastrointestinal y depresión de la médula ósea. El manejo médico en caso de sobredosis debe incluir intervenciones de tratamiento médico y los apoyos habituales, con el objetivo de corregir las manifestaciones clínicas presentes y prevenir sus posibles complicaciones.

En caso de uso de una gran cantidad de este medicamento, busque rápidamente ayuda médica y lleve el empaque o el prospecto del medicamento, si es posible.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

No use medicamentos con plazo de validez vencido. Guárdelos en su empaque original.