

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de 150 mg de capecitabina 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 500 mg de capecitabina 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.

FARMACOLOGICA**- 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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.

VIA DE ADMINISTRACION

Vía Oral

USO ADULTO**CLASIFICACIÓN**

~~Antineoplásico~~

Agente citostático

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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****~~Cáncer de mama~~**

- ~~• La capecitabina en combinación con docetaxel está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con metástasis (focos de células cancerosas alojadas del foco primario), después del fracaso de la quimioterapia con antraciclina.~~
- ~~• La capecitabina en monoterapia está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con metástasis que no muestren respuesta satisfactoria a los regímenes de quimioterapia con paclitaxel y antraciclina o para pacientes con resistencia a paclitaxel que no pueden recibir antraciclina, así como pacientes que hayan recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalente. Se define la resistencia como la progresión de la enfermedad durante el tratamiento, con o sin una respuesta inicial, o recaída dentro de los 6 meses después de finalizado el tratamiento adyuvante con antraciclina o regímenes que contengan antraciclina.~~

~~Cáncer colorrectal~~

- ~~• La capecitabina está indicada en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer colorrectal Dukes C (estado III) sometidos a resección completa del tumor primario, en los casos en que haya preferencia hacia una terapia con fluoropirimidinas. La capecitabina no mostró inferioridad frente a 5-FU/LV [5-fluorouracilo más Leucovorin® (ácido folínico)] en lo que se refiere a la supervivencia libre de enfermedad.~~
- ~~• Aunque ni la capecitabina ni la quimioterapia combinada prolonguen la supervivencia global, la quimioterapia de combinación ha demostrado una mejor supervivencia libre de enfermedad, en comparación con 5-FU/LV. Los médicos deben considerar estos resultados cuando prescriban capecitabina en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal Dukes C.~~
- ~~• La capecitabina está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los casos en que haya preferencia hacia una terapia con fluoropirimidinas. La quimioterapia combinada ha demostrado beneficio en la supervivencia comparada con la monoterapia con 5-FU/LV. No se ha estudiado adecuadamente la comparación de capecitabina en combinación con oxaliplatino y 5-FU/LV en combinación con oxaliplatino para garantizar la seguridad o el mantenimiento de la ventaja en la supervivencia.~~
- ~~• La capecitabina combinada con oxaliplatino o combinada con oxaliplatino y bevacizumab está indicada en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La capecitabina también puede combinarse con oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes anteriormente tratados con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidinas como terapia de primera línea.~~

~~Cáncer gástrico~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

- ~~Este medicamento está indicado como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer gástrico en estado avanzado, cuando se asocia con compuestos de platino, como cisplatino u oxaliplatino.~~

Resultados de eficacia**Monoterapia en cáncer colorrectal adyuvante**

~~Se realizó un estudio clínico controlado de fase III, multicéntrico, aleatorio, en pacientes con cáncer colorrectal estado III (Dukes C), para estudiar el uso de capecitabina como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer colorrectal (Estudio X-ACT: M66001). En este estudio, 1,987 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina (1,250 mg / m², dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de una semana y administrado en ciclos cada tres semanas durante 24 semanas) o 5-FU y Leucovorin[®] (ácido folínico) (20 mg/m² de Leucovorin[®] intravenoso (i.v.), seguido por 425 mg/m² i.v. en bolus de 5-FU, en los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). La capecitabina fue por lo menos equivalente a 5-FU/LV por i.v. en la supervivencia libre de enfermedad (p = 0.0001, margen de no inferioridad de 1.2). En toda la población aleatorizada, las diferencias entre capecitabina y 5-FU/LV en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global mostraron una razón de riesgo de 0.88 (IC 95%: 0.77 a 1.01; p = 0.068) y 0.86 (0,74 a 1.01; p = 0.060), respectivamente. El promedio de tiempo de seguimiento al momento del análisis fue de 6.9 años.⁴~~

Terapia combinada en cáncer colorrectal adyuvante

~~La capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer colorrectal se estudió en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado de fase III, en pacientes con cáncer colorrectal estado III (Dukes C) (estudio NO16968)². En ese estudio, 944 pacientes se ordenaron aleatoriamente en ciclos de tres semanas, durante 24 semanas, con capecitabina (1,000 mg/m², dos veces al día, durante dos semanas, seguido por un período de descanso de una semana), en combinación con oxaliplatino (infusión intravenosa de 130 mg/m² durante dos horas del día 1, cada tres semanas) y 942 pacientes se ordenaron aleatoriamente para bolus de 5-FU y Leucovorin[®]. En el análisis primario de supervivencia libre de enfermedad en la población con intención de tratamiento (ITT), capecitabina + oxaliplatino fue significativamente superior a 5-FU / LV (razón de riesgo = 0.80; IC 95% = [0.69; 0.93], p = 0.0045). La tasa de supervivencia libre de enfermedad de tres años fue de 71% para~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~capecitabina + oxaliplatino versus 67% para 5-FU/LV. El análisis del objetivo secundario de supervivencia libre de recurrencia apoya estos resultados con una razón de riesgo de 0.78 (IC 95% = [0.67; 0.92], p = 0.0024) para capecitabina + oxaliplatino versus 5-FU/LV. Capecitabina + oxaliplatino mostró una tendencia de supervivencia global superior, con una razón de riesgo de 0.87 (IC 95% = [0.72; 1.05], p = 0.1486) que se traduce en una reducción de 13% del riesgo de muerte. La tasa de supervivencia global de cinco años fue de 78% para capecitabina + oxaliplatino versus 74% para 5-FU/LV. Los resultados de eficacia se basan en un tiempo promedio de observación de 59 meses para la supervivencia global y de 57 meses para la supervivencia libre de enfermedad. La tasa de abandono del estudio debido a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo de la terapia combinada de capecitabina con oxaliplatino (21%) en comparación con el brazo de 5-FU/LV (9%) en la población ITT según el estudio NO16968.~~

Monoterapia en cáncer colorrectal metastásico

~~Se realizaron dos estudios clínicos con diseño idéntico, multicéntrico, aleatorizado controlado de fase III, para estudiar el uso de capecitabina como tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico (SO14695; SO14796). En estos estudios, 603 pacientes se ordenaron aleatoriamente para tratamiento con capecitabina (1,250 mg/m², dos veces al día durante dos semanas, seguido de un período de descanso de una semana, en ciclos de tres semanas), y 604 pacientes se ordenaron aleatoriamente para tratamiento con 5-FU y Leucovorin® (esquema de tratamiento: 20 mg/m² de Leucovorin® i.v., seguido de 425 mg/m² i.v. de 5-FU en bolus, en los días 1 a 5, cada 28 días).~~

~~Los índices de respuesta objetiva global en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue 25.7% (capecitabina) versus 16.7%; p < 0.0002. El tiempo promedio hasta la progresión fue de 140 días (capecitabina) versus 144 días. La supervivencia promedio fue de 392 días (capecitabina) versus 391 días (esquema de tratamiento).~~

Terapia combinada en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal

~~Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, de fase 3 (NO16966) para el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab (BV) para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.⁵ El estudio se compuso de dos partes: una parte inicial de 2 brazos en el cual los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento, incluyendo capecitabina + oxaliplatino o FOLFOX 4, y una parte subsiguiente de factor 2x2 con 4 grupos distintos de tratamiento, incluyendo capecitabina + oxaliplatino + placebo (P), FOLFOX 4 + P, capecitabina + oxaliplatino + BV y FOLFOX 4 + BV. Los regímenes de tratamiento se resumen en la tabla a continuación:~~

Tabla 1. Regímenes de tratamiento del estudio NO16966

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX 4 ⊖ FOLFOX 4 + Avastin®	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1, cada 2 semanas
	Leucovorin®	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin® en los días 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV <i>bolus</i> , 600 mg/m ² IV 22 h	5-fluorouracil IV <i>bolus</i> /infusión, on los 2, cada 2 semanas
	Placebo o Avastin®	5 mg/kg IV 30-90 minutos	Día 1, antes de FOLFOX 4, cada 2 semanas
capecitabina + oxaliplatino ⊖ capecitabina + oxaliplatino + Avastin®	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino en el día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1,000 mg/m ² vía oral, dos veces al día	capecitabina oral, dos veces al día por 2 semanas (seguido por 1 semana sin tratamiento)
	Placebo o Avastin®	7.5 mg/kg IV 30-90 Minutos.	Día 1, antes de capecitabina + oxaliplatino, cada 3 semanas
5-fluorouracil: inyección IV <i>bolus</i> inmediatamente después Leucovorin®			

~~Los resultado indican que capecitabina + oxaliplatino es equivalente a FOLFOX 4 en lo que se refiere a supervivencia global. La comparación de capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab versus FOLFOX 4 + bevacizumab fue un análisis exploratorio pre especificado. En la comparación de este subgrupo de tratamiento, capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab fue parecida a FOLFOX 4 + bevacizumab en lo que se refiere a supervivencia libre de progresión [razón de riesgo 1.01 (IC 97.5% 0.84, 1.22)]. El seguimiento promedio durante el tiempo de análisis primario en la población con intención de tratamiento fue de 1.5 años. Los datos provenientes de análisis después de un año adicional de seguimiento también se incluyen en la tabla a continuación.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****Tabla 2. Resultados de no inferioridad fundamentales para el análisis primario y de los datos de seguimiento de un año (poblaciones EPP e ITT, estudio NO16966)**

Análisis primario			
capecitabina + oxaliplatino / capecitabina + oxaliplatino + P/ capecitabina + oxaliplatino +BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1,017)		FOLFOX 4/FOLFOX 4+P/ FOLFOX 4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1,017)	
Población	Promedio de tiempo del evento (días)		Razón de riesgo (IC 97.5%)
Parámetro: supervivencia libre de progresión			
EP	241	250	1.05 (0.94, 1.18)
P	244	250	1.04 (0.93, 1.16)
ITT			
Parámetro: supervivencia global			
EP	577	549	0.97 (0.84, 1.14)
P	581	553	0.96 (0.83, 1.12)
ITT			
Un año adicional de seguimiento			
Población	Promedio de tiempo del evento (días)		Razón de riesgo (IC 97.5%)
Parámetro: supervivencia libre de progresión			
EP	242	250	1.02 (0.92, 1.14)
P	244	250	1.01 (0.91, 1.12)
ITT			
Parámetro: supervivencia global			
EP	600	594	1.00 (0.88, 1.13)
P	602	596	0.99 (0.88, 1.12)
ITT			

*EPP = población de pacientes elegibles; ** ITT = población con intención de tratamiento

Terapia combinada en el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~El estudio clínico NO16967 de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y controlado, estudió el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este estudio, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, y previamente tratados con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidinas como terapia de primera línea, fueron aleatorizados para tratamiento con capecitabina + oxaliplatino o FOLFOX 4. Para el esquema de dosis de capecitabina + oxaliplatino y FOLFOX 4 (sin adición de placebo o bevacizumab), vea la Tabla 1; capecitabina + oxaliplatino demostró ser no inferior a FOLFOX 4 en términos de supervivencia libre de progresión en la población per protocolo y en la población con intención de tratamiento (ver la siguiente tabla). Los resultados indican que la capecitabina + oxaliplatino es equivalente a FOLFOX 4 en términos de SG. El seguimiento promedio hasta el momento del análisis primario en la población con intención de tratamiento fue de 2.1 años. Los datos provenientes de un análisis después de seis meses adicionales de seguimiento también se incluyen en la siguiente tabla.~~

~~Tabla 3. Resultados de eficacia / no inferioridad fundamentales para el análisis primario y de los datos seguimiento de seis meses del estudio NO16967 (poblaciones PPP e ITT)~~

Análisis primario			
capecitabina + oxaliplatino (PPP*: N= 251; ITT**: N= 313)		FOLFOX 4 (PPP*: N= 252; ITT**: N= 314)	
Población	Promedio de tiempo del evento (días)	Razón de riesgo (IC 95%)	
Parámetro: supervivencia libre de progresión			
PP	154	168	1.03 (0.87, 1.24)
P	144	146	0.97 (0.83, 1.14)
ITT			
Parámetro: supervivencia global			
PP	388	401	1.07 (0.88, 1.31)
P	363	382	1.03 (0.87, 1.23)
ITT			
Seis meses adicionales de seguimiento			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

Población	Promedio de tiempo del evento (días)		Razón de riesgo (IC 95%)
Parámetro: supervivencia libre de progresión			
PP	154	166	1.04 (0.87, 1.24)
P	143	146	0.97 (0.83, 1.14)
ITT			
Parámetro: supervivencia global			
PP	303	402	1.05 (0.88, 1.27)
P	363	382	1.02 (0.86, 1.21)
ITT			

*EPP = población por protocolo; ** ITT = población con intención de tratamiento

~~Un análisis combinado de los datos de eficacia del tratamiento de primera línea (estudio NO16966; parte inicial de 2 brazos) y del tratamiento de segunda línea (estudio NO16967) proporciona apoyo adicional a los resultados de no inferioridad de capecitabina + oxaliplatino versus FOLFOX 4 tal como se obtuvo en los estudios individuales: la supervivencia libre de progresión en la población por protocolo [razón de riesgo 1.00 (IC 95%: 0.88; 1.14)] con una mediana de supervivencia libre de progresión de 193 días (capecitabina + oxaliplatino; 508 pacientes) versus 204 días (FOLFOX 4; 500 pacientes). Los resultados indican que capecitabina + oxaliplatino es equivalente a FOLFOX 4 en términos de SG [razón de riesgo 1.01 (IC 95%: 0.87; 1.17)] con una mediana de SG de 468 días (capecitabina + oxaliplatino) versus 478 días (FOLFOX 4).~~

Cáncer gástrico**Terapia combinada**

~~Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, de fase III estudió el uso de capecitabina en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico metastásico o avanzado.⁷ En este estudio, 160 pacientes fueron aleatorizados para tratamiento con capecitabina (1,000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de una semana) y cisplatino (80 mg / m² en infusión de dos horas cada tres semanas). Un total de 156 pacientes fueron aleatorizados para tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, infusión continua en los días 1 a 5, durante tres semanas) y cisplatino (80 mg/m², infusión en el día 1 cada tres semana). El objetivo principal objetivo se logró, capecitabina fue por lo menos equivalente a 5-FU en combinación con cisplatino en relación con la supervivencia libre de progresión (análisis realizado en la población por protocolo). El resultado de la supervivencia~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~global fue similar al resultado de supervivencia libre de progresión (Tabla 4), o sea que la combinación de capecitabina y cisplatino fue equivalente a la combinación de 5-FU y cisplatino con respecto al promedio de supervivencia global.~~

~~Tabla 4. Resumen de los resultados de los principales parámetros de eficacia (PPP, Estudio ML17032~~

Parámetro	Promedio (meses (IC 95%))		Razón de riesgo (IC 95%)*
	capecitabin a/ cisplatino (N = 139)	5-FU/ cisplatino (N = 137)	
Supervivencia libre de progresión	5.6 (4.0, 7.3)	5.0 (4.2, 6.3)	0.81 (0.63, 1.04)
Supervivencia Global	10.5 (9.3, 11.2)	9.3 (7.4, 10.6)	0.85 (0.64, 1.13)

~~* Efecto del tratamiento no ajustado en modelo proporcional de Cox.~~

~~Se llevó a cabo un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de fase III, comparando capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado. En este estudio, 1,002 pacientes se ordenaron aleatoriamente en un diseño factorial 2x2 para uno de los cuatro brazos siguientes:~~

~~—ECF: epirrubicina (50 mg/m² en bolus en el día 1, cada tres semanas), cisplatino (60 mg/m², por infusión de dos horas, en el día 1, cada tres semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día, administrado por infusión continua por medio de un acceso central).~~

~~—ECG: epirrubicina (50 mg/m² en bolus, en el día 1, cada tres semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de dos horas en el día 1, cada tres semanas) y capecitabina (625 mg/m², dos veces por día, continuamente).~~

~~—ECF: epirrubicina (50 mg/m² en bolus en el día 1, cada tres semanas), cisplatino (130 mg/m², por infusión de dos horas, en el día 1, cada tres semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día, administrado por infusión continua por medio de un acceso central).~~

~~—ECG: epirrubicina (50 mg/m² en bolus, en el día 1, cada tres semanas), cisplatino (130 mg/m² como infusión de dos horas en el día 1, cada tres semanas) y capecitabina (625 mg/m², dos veces por día, continuamente).~~

~~Los análisis de eficacia primaria en la población por protocolo demostraron la no~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~inferioridad de la supervivencia global para capecitabina versus esquemas basados en 5-FU (razón de riesgo 0.86, IC 95%: 0.80 a 0.99) y para oxaliplatino versus esquemas basados en cisplatino (razón de riesgo 0.92, IC 95%: 0.8 a 1.1). La supervivencia promedio global fue de 10.9 meses en esquemas basados en capecitabina y 9.6 meses en esquemas con 5-FU. La supervivencia promedio global fue de 10.0 meses en esquemas basado en la capecitabina y 10.4 meses en esquemas basados en oxaliplatino.~~

~~La capecitabina también se ha usado en combinación con oxaliplatino en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.~~

~~Cáncer colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis~~

~~Un meta-análisis de seis estudios clínicos (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032), evaluó si capecitabina puede sustituir a 5-FU en el cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluyó 3,097 pacientes tratados con esquemas que contenían capecitabina y 3,074 pacientes tratados con esquemas que contenían 5-FU. La razón de riesgo de la supervivencia global fue de 0.94 (IC 95%): 0.89 a 1.00, p = 0.0489), lo que indica que los esquemas que contenían capecitabina son no inferiores a los esquemas que contenían 5-FU.~~

~~Cáncer de mama~~**~~Terapia combinada~~**

~~En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, de fase III, se estudió capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, después del fracaso de la quimioterapia citotóxica incluyendo una antraciclina. En ese estudio se ordenó aleatoriamente 255 pacientes para tratamiento con capecitabina (1,250 mg/m², dos veces al día, durante dos semanas, seguido por período de descanso de una semana) y docetaxel (75 mg/m², por infusión intravenosa de una hora, cada tres semanas). Se ordenó aleatoriamente un total de 256 pacientes se ordenó aleatoriamente para tratamiento con docetaxel aisladamente (100 mg/m², por infusión intravenosa de una hora, a cada tres semanas). La supervivencia fue superior en el grupo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel (p = 0.0126). La supervivencia promedio fue de 442 días (capecitabina + docetaxel) versus 352 días (docetaxel aisladamente). Los índices de respuesta objetiva global en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue 41.6% (capecitabina + docetaxel) versus 29.7% (docetaxel aislado); p = 0.0058. El tiempo hasta la progresión de la dolencia o la muerte fue superior en el grupo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel (p < 0,0001). El tiempo promedio hasta la progresión de la enfermedad fue de 186 días (capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel aisladamente).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****Monoterapia**

~~Se realizaron dos estudios clínicos multicéntricos, de fase II, para determinar el uso de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado después de fracaso con un taxano y de régimen quimioterapéutico con antraciclina o para aquellos pacientes en quienes la terapia adicional con antraciclina no está indicada. En estos estudios un total de 236 pacientes se trató con capecitabina (1,250 mg/m², dos veces al día, durante dos semanas, seguido por periodos de descanso de una semana). Los índices de respuesta objetiva global (evaluación del investigador) fueron 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). El tiempo promedio hasta la progresión de la dolencia fue de 93 y 98 días. La supervivencia promedio fue de 384 y 373 días.~~

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****DOSIS Y ADMINISTRACION**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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.

Monoterapia**~~Cáncer de mama y colorrectal~~**

~~La dosis recomendada para monoterapia de capecitabina es 1,250 mg/m², dos veces al día (por la mañana y la noche, equivalente a 2,500 mg/m² de dosis diaria total) durante 14 días, seguido de siete días de descanso.~~

Terapia combinada**~~Cáncer de mama~~**

~~En combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina que se recomienda es 1,250 mg/m², dos veces al día (por la mañana y la noche, equivalente a 2,500 mg/m² de dosis total diaria), durante 14 días, seguido de siete días de descanso, asociado a docetaxel, 75 mg/m², por infusión intravenosa durante una hora, cada tres semanas.~~

~~La pre-medicación, de acuerdo con la posología de docetaxel, debe iniciarse antes de la administración de docetaxel a los pacientes que reciben el fármaco en combinación con capecitabina.~~

~~Cáncer colorrectal y gástrico~~

~~En la terapia combinada, la dosis inicial recomendada de capecitabina es de 800 a 1,000 mg/m² administrada dos veces al día durante dos semanas, seguido de siete días de descanso, o 625 mg/m², dos veces al día, cuando se administra de forma continua (ver sección "Resultados de eficacia"). La inclusión de agentes biológicos en un esquema de combinación no tiene efecto sobre la dosis inicial de capecitabina. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estado II se recomienda por un periodo total de 6 meses.~~

~~La pre-medicación para mantener controlada la hidratación y la antiemesis, como se describe en el prospecto de cisplatino y oxaliplatino, se debe iniciar antes de la administración de cisplatino a pacientes que están en tratamiento con capecitabina en combinación con cisplatino u oxaliplatino.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~Capecitabina se administra de acuerdo con la superficie corporal. Las tablas a continuación muestran ejemplos de cálculos de la dosis recomendada y de la dosis reducida (ver sección "ajuste de la dosis durante el tratamiento"), para una dosis inicial 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)
--	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

	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 x 10⁹/l y/o con recuento de plaquetas < 100 x 10⁹/l no deben tratarse con capecitabina. Si las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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 ○ 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”.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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 cuidadosa 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/m² 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 $<1/100$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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 $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Reacciones adversas por	Muy común ($\geq 10\%$)	Común ($\geq 5\%$ 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%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

Trastornos hepatobiliares:		Hiperbilirrubinemia (G3/4: 1%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie** (G3/4: 17%) Dermatitis (G3/4: < 1%)	<i>Rash</i> 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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 ($\geq 10\%$)	Común ($\geq 5\%$ y $< 10\%$)
Infecciones e infestaciones		Infección+ Candidiasis oral
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia+ Leucopenia+ Neutropenia febril+ Trombocitopenia+ Anemia+	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

Trastornos de metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Hipokalemia Diminución 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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/m ² 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
Hiperglicemia	4.4

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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	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	Advertencias y Estenosis del ducto lagrimal, trastornos de córnea incluyendo queratitis	Muy rara

~~Atención: este producto es un fármaco que tiene una nueva indicación terapéutica en el país, y aunque los estudios han indicado eficacia y seguridad aceptables, incluso si está indicado y se utiliza correctamente, pueden ocurrir efectos adversos impredecibles o desconocidos. Si este es el caso, notifique los eventos adversos a su médico.~~

CONTRAINDICACIONES

Este fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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").

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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 descontinuar 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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 embrioletalidad 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****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 TOMA 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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 medula 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CAPECITABINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Reg. ISP N° _____

Fabricado por: Eurofarma Laboratorios S.A., Rod. Pres. Castelo Branco, Km 35,6 – N° 3565, Itapevi – SP, Brasil. Importado por: Eurofarma Chile S.A. Camino a Melipilla 7073. Cerrillos. Santiago. Chile Distribuido por: Droguería de Eurofarma Chile S.A., Caupolicán 9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Stgo; **y/o EUROFARMA CHILE S.A.**

Bibliografía

...