

CAPECIT® CAPECITABINA 150 y 500 mg Comprimidos Recubiertos Vía Oral

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto por 150 mg contiene:

Capecitabina.....150 mg.
Escipientes: Almidón de maíz 12,81 mg, Celulosa microcristalina pH 200 10,05 mg, Crospovidona 10,05 mg, Povidona K 30 4,02 mg, Dióxido de silicio coloidal 4,02 mg, Talco 8,04 mg, Estearato de magnesio 2,01 mg, Hipromelosa 29105/5* 1,941 mg, Polietilenglicol 8000* 0,531 mg, Talco 1,269 mg, Dióxido de titanio 1,269 mg, Lactosa monohidrato micronizada* 0,99 mg.
*Componentes del Opadry II 39F 180000 blanco

Cada comprimido recubierto por 500 mg contiene:

Capecitabina.....500 mg.
Almidón de maíz 42,70 mg, Celulosa microcristalina pH 200 33,50 mg, Crospovidona 33,50 mg, Povidona K 30 13,40 mg, Dióxido de silicio coloidal 13,40 mg, Talco 26,80 mg, Estearato de magnesio 6,70 mg, Hipromelosa 29105/5* 6,48 mg, Polietilenglicol 8000* 1,77 mg, Talco* 7,86 mg, Dióxido de titanio* 0,33 mg, Lactosa Monohidrato Micronizada* 3,26 mg, Óxido de hierro rojo E172* 0,30 mg.
*Componentes del Opadry II 39F150001-A Rojo

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Capecit® se administra por vía oral.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático (antimetabolito)

Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Capecit® está indicado para el tratamiento de:

Cáncer colorrectal

- para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes)

- cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico

- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya plátino.

Cáncer de mama

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

- en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina, o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU).

Mecanismo de acción

La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

FARMACOCINÉTICA

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

-Absorción: Tras la administración oral, la capecitabina atraviesa la muosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

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

-Bioactivación y Metabolismo: En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la deaminasa de citidina, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario, que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina deshidogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias).

-Eliminación: La vida media de eliminación (1/2 en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación

Los ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC), ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el Índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes ancianos:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas:

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

Factores étnicos:

Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Capecit® solamente debe ser prescrito por un médico con experiencia en el empleo de medicamentos anti-neoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecit® de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Dosis recomendada

Dosis inicial estándar

Monoterapia:

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación:

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800-1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán.

La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el prospecto de cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatinato, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatinato. Para pacientes con cáncer de colón estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama:

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con el prospecto de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Cálculo de la dosis de Capecit®

Tabla 1 - Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m².

Superficie corporal (m²)	Nivel de dosis de 1.250 mg/m ² (dos veces al día)			
	Dosis completa 1,250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
≤1,26	1.500	-	3	1.150
1,27 - 1,38	1.650	1	3	1.300
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450
1,53 - 1,66	2.000	-	4	1.500
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800
1,93 - 2,06	2.500	-	5	1.950
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000
≥2,19	2.800	2	5	2.150

Tabla 2 - Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m².

Superficie corporal (m²)	Nivel de dosis de 1.000 mg/m ² (dos veces al día)			
	Dosis completa 1,000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
≤1,26	1.150	1	2	800
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300
1,79 - 1,92	1.800	-	3	1.400
1,93 - 2,06	2.000	-	4	1.500
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600
≥2,19	2.300	2	4	1.750

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

General

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser potencialmente mortales, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3 - Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
<i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<i>Grado 2</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
<i>Grado 3</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
<i>Grado 4</i>		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección Advertencias.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1,5 x 10⁹/l y/o recuento de trombocitos <100 x 10³/l no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10⁹/l o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10³/l, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 (ver más arriba) para capecitabina y conforme a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su prospecto.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la tabla 3 (ver más arriba) para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecit®. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente "Pacientes ancianos").

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Pacientes ancianos

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥60 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (≥65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥60 años.

En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥60 años, tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces al día.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Los comprimidos de Capecit® se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Los comprimidos de Capecit® no se deben triturar ni dividir.

CONTRAINDICACIONES

Capecit® no debe administrarse a pacientes con las siguientes condiciones:

- Déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, o a alguno de los excipientes incluidos al inicio del prospecto, o a fluorourcilo.
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver sección Advertencias e Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias para interacción medicamentosas).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

ADVERTENCIAS

<p>Interacciones de Capecitabina con Warfarina: Los pacientes que reciben terapia con capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina en forma simultánea, deberán tener la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) monitoreada en forma frecuente con la finalidad de ajustar la dosis del anticoagulante en forma apropiada. Se ha demostrado una importante interacción clínicamente significativa entre capecitabina y warfarina en estudios clínicos farmacológicos. Se han reportado alteraciones en los parámetros de la coagulación y/o sangrado, incluyendo muerte en pacientes que recibieron capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina y fenprocumon en forma simultánea. Reportes posmarketing han mostrado incrementos clínicamente significativos en el tiempo de protrombina (TP) e INR en pacientes que fueron estabilizados con anticoagulantes al momento de iniciar el tratamiento con capecitabina. Estos eventos sucedieron dentro de varios días y hasta varios meses después luego del comienzo del tratamiento con capecitabina, y en pocos casos dentro del primer mes luego de discontinuar el tratamiento con capecitabina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin metástasis hepática. La edad de 60 años y diagnóstico de cáncer, en forma independiente, predisponen a los pacientes a un riesgo incrementado de coagulopatía.</p>

Efectos tóxicos que limitan la dosis

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

Diarrea

Complicaciones oftalmológicas

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de trastornos oculares.

Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando se considere clínicamente apropiado.

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

-**Anticoagulantes derivados de cumarina:** se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metastásis hepáticas. En un estudio de interacción medicamentosa con una administración a dosis simple de warfarina, hubo un incremento significativo del 57% del AUC promedio de S-warfarina. El valor RIN máximo observado aumentó en un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4.

Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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

-**Ácido fólnico/ácido fólico:** Un estudio de combinación de capecitabina y ácido fólnico (leucovorina) mostró que el ácido fólnico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólnico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólnico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando capecitabina se combina con ácido fólnico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante cuando los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido fólnico y el ácido fólico.

-**Antiácido:** un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio provoca un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5´-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5´-DFUR, 5-FU y FBAL).

-**Alopurinol:** se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

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

-**Radioterapia:** la dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radio terapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes, durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

-**Interacciones con alimentos:** La comida ha demostrado una reducción tanto en el índice o grado de absorción de capecitabina. En todos los ensayos clínicos, se indicó a los pacientes que tomen capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda la administración de capecitabina con las comidas.

-**Sustratos del CYP2C9:** Aparte de warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción de drogas entre capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se deberá proceder con precaución cuando se coadministre capecitabina con sustratos del CYP2C9 (p. ejemplo fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina (indicado más arriba), y en la sección Advertencias.

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

-**Bevacizumab:** Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínico significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

-**Brivudina:** Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p. ej. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por parte de la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina (ver sección Contraindicaciones y Advertencias). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p. ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

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

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones, se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil, deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales.

Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. La capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se excreta en la leche materna o los efectos en la producción de leche o en el infante lactante. Cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos se encuentran presentes en la leche de ratones lactantes. Debido al potencial de provocar reacciones adversas serias en bebés lactantes, se debe advertir a las mujeres de no dar el pecho durante el tratamiento con capecitabina y por hasta 2 semanas posteriores a la dosis final.

Fertilidad

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de capecitabina se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad, para evitar el embarazo durante el estudio y durante un periodo razonable después de finalizar éste. En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (ver sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad).

Empleo en pediatria

La seguridad y efectividad de capecitabina no fue establecida para menores de 18 años.

Empleo en ancianos

Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años.

Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes de 60 años o mayores.

Empleo en Insuficiencia hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metastásis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina >3,0 x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2,5 x ULN. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina descende hasta ≤3.0 x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤ 2,5 x ULN.

Empleo en insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver secciones Posología - Modo de administración y Contraindicaciones).

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4, para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 5, para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en monoterapia

En la tabla 4 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia, basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 4 - Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones.	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior.	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales.	
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluye quistes y pólipos).	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	-	Neutropenia, Anemia.	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR) Tiempo prolongado de protrombina.	
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema (rara).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso.	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertriglicéidemia.	
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión.	Estado de confusión, Ataque de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido.	
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, vértigo, Parestesia, Disgeusia.	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Sincope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica.	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)

Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular.	Agudeza visual disminuida, Diplopía.	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara).	
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos		
Trastornos cardíacos			Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara)	
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío peririférico.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea.	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo.		
Trastornos gastrointestinales.	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca.	Hemorragia gastrointestinal, Ascitis, Eructos, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Escalofríos, Malestar abdominal, Enfermedad de refluxo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces.		
Trastornos hepatobilares	-	Hiperbilirubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática.	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara).	
Trastomos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar**	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal.	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilización de la piel, Rash macular, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (ver sección Advertencias).	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia.	Hinchazón de las articulaciones, Rash, Urticaria, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular.		
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	-	-	Hemorragia vaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico.	Edema, Escalofríos, Síntomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal.		

** Basado en la experiencia posterior a la comercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver sección Advertencias).

Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (ver tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia, o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en el prospecto correspondiente). Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (ej. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5 - Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización.
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, +Infección, Herpes oral.	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre neutropénica, Trombocitopenia.	Depresión de la médula ósea, +Neutropenia febril.	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperlipidemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad.	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia.	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipostesia.	
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa.	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipacusia.	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto.	

<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión. +Embolicmo y trombosis.	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acloramiento, Flebitis.	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea.	Hipo, Dolor faringolaringeo, Disfonía.	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Dispepsia.	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal.	
<i>Trastornos hepatobilares</i>	-	Alteración de la función hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Hipertrichosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos.	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia, Dolor	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular.	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria.	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara).
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.</i>	Pirexia, Debilidad, +Letargia, Intolerancia a temperatura.	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Síntomatología gripal, +Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección.	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión	

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

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (ver sección Advertencias)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina, se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201-288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0, 1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea (ver sección Advertencias)

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0, 1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad (ver sección Advertencias)

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descritos anteriormente, se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos

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

Eventos descritos en la experiencia posterior a la comercialización

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos (ver sección Posología - Modo de administración)

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Género

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del género femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y

diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología - Modo de administración, Advertencias)

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento, si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente).

Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosificación aguda pueden incluir náusea, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinal, y depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosificación debe incluir las intervenc