

**IMACAP®**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de Capecitabina 500 mg contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa hidratada, Estearato de magnesio, Croscarmelosa, Hidroxipropilmecilelulosa, Polisorbato 80, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo

**INDICACIONES**

Se utiliza para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). A su vez, está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

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

Capecitabina está también indicado 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 antracina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antracicinas.

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

Capecitabina solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

Los comprimidos recubiertos con película de Capecitabina se deben ingerir con agua luego de los 30 minutos después de la comida y no se deben triturar ni dividir.

El tratamiento se interrumpe 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 Capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 1: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup>**

Nivel de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)			
Dosis completa	Número de 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 <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	500 mg	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	3	1150 800
1,27 - 1,38	1650	3	1300 800
1,39 - 1,52	1800	3	1450 950
1,53 - 1,66	2000	4	1500 1000
1,67 - 1,78	2150	4	1650 1000
1,79 - 1,92	2300	4	1800 1150
1,93 - 2,06	2500	5	1950 1300
2,07 - 2,18	2650	5	2000 1300
≥2,19	2800	5	2150 1450

**Tabla 2: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup>**

Nivel de dosis de 1000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)			
Dosis completa	Número de 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 <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	500 mg	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1150	2	800 600
1,27 - 1,38	1300	2	1000 600
1,39 - 1,52	1450	2	1100 750
1,53 - 1,66	1600	2	1200 800
1,67 - 1,78	1750	2	1300 800
1,79 - 1,92	1800	3	1400 900
1,93 - 2,06	2000	4	1500 1000
2,07 - 2,18	2150	4	1600 1050
≥2,19	2300	4	1750 1100

**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/m<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un período 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 colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina debe reducirse a 800 - 1000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada. En la combinación con irinotecan, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de Capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciben Capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciben Capecitabina en combinación con oxaliplatin, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatin.

Para pacientes con cáncer de colon 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/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la ficha técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoido por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel.

**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 reduce la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleven a ser amenazantes para la vida, 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)
•Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
•Grado 2	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100% 75% 50%
•Grado 3	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
•Grado 4	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75% 50%
	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
	Interrumpir de forma permanente o, si el médico considera que es más beneficiosa para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
	Interrumpir de forma permanente	No procede

\*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (versión 1). Para el síndrome mano-pie y hiperbilirrubinemia ver "Advertencias y Precauciones de Empleo".

**Hematología:** Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L y/o recuento de trombocitos < 100 x 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup>/L o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10<sup>9</sup>/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 anterior para Capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(s) 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 todos los medicamentos 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 ficha técnica.

Si el tratamiento con el(s) 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 para Capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(s) otro(s) medicamento(s).

**Ajustes posológicos en poblaciones especiales:****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.

**Insuficiencia renal:**

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 mL/min). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 mL/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 mL/min) se recomienda una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance 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 clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 mL/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

**Pacientes de edad avanzada:**

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 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/m<sup>2</sup> 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 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

**Población pediátrica:** No hay un uso relevante de Capecitabina en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

**CONTRAINDICACIONES**

• Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidas.

• Hipersensibilidad a Capecitabina o a fluoruracilo, o a cualquiera de los excipientes.

• En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

• Durante el embarazo y la lactancia.

• En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

• En pacientes con insuficiencia renal aguda.

• En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 mL/min).

• Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

• Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

**ADVERTIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO**

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodesesia palmo-planaria). 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:** Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrar fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiáreicos estándar (ej.: loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

**Deshidratación:** La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando Capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria a deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reanudará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado el paciente y han sido corregidos y controlados las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.

**Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodesesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia):** El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, desestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 o 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse. Cuando Capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con Capecitabina existe cierta evidencia que el despalentol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

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

**Hipo- o hipercalcemia:** Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existing.

**Enfermedad del sistema nervioso central o periférico:** Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ej.: metástasis cerebrales o neuropatías.

**Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos:** Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

**Anticoagulación con derivados de cumarina:** En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por Capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciben terapia concomitante con Capecitabina y 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 días, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina.

**Fenitoína/Acido fólico:** se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevo 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 folínico/Acido fólico:** un estudio de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacocinética de Capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico. La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que es de 2

**Antidiáctico:** se estudió el efecto de un antidiáctico que contiene hidróxido de aluminio y hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de Capecitabina. Hubo 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).

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

**Interferón alfa:** cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de Capecitabina fue de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que fue de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó Capecitabina sola.

**Radioterapia:** la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de Capecitabina es de 2000 mg/m<sup>2</sup> 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.

**Oxaliplatin:** cuando se administró Capecitabina en combinación con oxaliplatin o en combinación con oxaliplatin y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, a platin libre o a platin total.

**Bevacizumab:** bevacizumab en presencia de oxaliplatin no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la Capecitabina o sus metabolitos.

#### Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de Capecitabina.

#### 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, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto, se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Capecitabina.

**Embarazo**  
No existen estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, se debe tener en cuenta que Capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogénesis en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicado durante el embarazo.

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

**Fertilidad**  
No hay datos sobre Capecitabina y su impacto en la fertilidad.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE 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

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 administrado en monoterapia y en la tabla 5 para Capecitabina administrado en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs (Reacciones Adversas relacionadas con el tratamiento) por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ) y 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 1900 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)	Frecuente (Todos los grados)	Poco Frecuentes (Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica)	Raras
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tránsito respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tránsito urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	-
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y polipos)	-	-	Lipoma	-
Trastornos de la sangre y el 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 inmunitario	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertriglicéidermia	-
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	-
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Ataxia, Alteración de la memoria, Ataxia, Sincop, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	-
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopia	-
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	-
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusual, Palpaciones	-
Trastornos vasculares	-	Trombolebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinitis	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Sequedad de boca	Hemorragia gastrintestinal, Esterñamiento, Dolor en el tránsito superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	-
Trastornos hepatobiliares	-	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Itcericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodesmiesis palmar-plantar	-	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hipersensibilidad de la piel, Rash muscular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungual	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilidad a la radiación de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica (muy rara)
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rígidez musculosquelética, 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, Escabifíos, Síntomatología gripe, Rígidez, Aumento de la temperatura corporal	-

#### Capecitabina en terapia de combinación:

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)
Infecciones e infestaciones	-	-
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y polipos)	-	Lipoma
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	-	Neutropenia, Anemia
Trastornos del sistema inmunitario	-	Hipersensibilidad

Trastornos hepátobiliares	-	Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungual	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del clearance renal de creatinina, Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, Debilidad, Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escabifíos, Dolor torácico, Síntomatología gripe, Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Contusión

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con 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.

##### Sexo

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, fue estadísticamente significativo el factor sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia.

##### Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorectal) 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.

#### SOBREDOSIS

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6668/2247 y 0800-444-8694
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800-333-0160
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

#### FARMACOCINÉTICA

Grupo farmacoterapéutico: citostático (anitematólico), código ATC: L01BC06.

La Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotransplante de cáncer humano, Capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

#### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-deox-5-fluorotimidina (5'-DFCR) y 5'-deox-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.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, se asociaron los efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinales, linfoides y hematopoyéticos, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con Capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos.

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 120 comprimidos.

#### CONSERVACIÓN

Se debe conservar a temperatura ambiente, entre 15 °C y 30 °C, protegido de la luz.

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

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51.469

Elaborado por: Eczane Pharma S.A., Láprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

República Argentina (5411) 4551-5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N.º 12.674.

Fecha de última revisión: Enero 2024

20570 V03