

IMAC®

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, Hidroxipropilmetilcelulosa,

Opadry YS-1-1252 (Dióxido de titanio, Hipromelosa, Macrogol, 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 antraciclina. 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 antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Capecitabina solamente debe ser prescrito 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 interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida sobre la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1,250 mg/m² y 1,000 mg/m² 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/m²

Nivel de dosis de 1250 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1250 mg/m ²	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 ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie Corporal (m ²)	Dosis por Administración (mg)	500 mg	Dosis por Administración (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/m²

Nivel de dosis de 1000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1000 mg/m ²	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 ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	Dosis por administración (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/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, seguidos 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 colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina debe reducirse a 800–1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido 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 irinotecan, 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 irinotecan. 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 la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino.

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/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 la ficha técnica 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.

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 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		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición		No procede
*Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
*Grado 4		
-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		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 e hiperbilirrubinemia ver "Advertencias y Precauciones de Empleo".

Hematología: Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/L y/o recuento de trombocitos < 100 x 10⁹/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 10⁹/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(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 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(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 para Capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) 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 basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal 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 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 1250 mg/m² 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 fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a Capecitabina o a fluorouracilo, o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- 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.

ADVERTENCIAS 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, eritrodiesstesia 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: Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej., loperamida). La NCI 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 por 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 reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado 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, eritrodiesstesia palmo- plantar o eritema acral inducido por quimioterapia): El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesias/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 un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de grado 3 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 dextranetol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad: Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual induce 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 puntas 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-existente.

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 neuropáticas.

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 reciban terapia concomitante con Capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

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 metástasis 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 desciende hasta ≤ 3,0 x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤ 2,5 x ULN.

Insuficiencia renal: La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal

moderada (clearance de creatinina 30-50 mL/min) con respecto a la población normal.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluoruracilo. Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

Deficiencia completa de DPD: La deficiencia completa de DPD es rara (0,01 % - 0,5 % de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortal o mortales y no deben recibir tratamiento con Capecitabina.

Deficiencia parcial de DPD: Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3 - 9 % de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD: Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio del tratamiento con Capecitabina, a pesar de las dudas con respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD: La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G > A [también conocida como DPYD*2A], c.1679T > G [DPYD*13], c.2846A > T y c.1236G > A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de actividad enzimática DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (por ejemplo, combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G > A o c.1679T > G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas de DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G > A, c.1679T > G, c.2846A > T y c.1236G > A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G > A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1 %, de un 1,1 % para las variantes c.2846A > T, 2,6-6,3 % para c.1236G > A/HapB3 y del 0,07 % al 0,1 % para c.1679T > G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas a la caucásica son limitados. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G > A, c.1679T > G, c.2846A > T y c.1236G > A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano/americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD: Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/mL y ≤ 150 ng/mL se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/mL se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortales.

Complicaciones oftalmológicas: Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para observar las complicaciones oftalmológicas tales como queratitis y trastornos de la córnea, especialmente si han tenido con anterioridad una historia de trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves: Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Capecitabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento. Como este medicamento contiene lactosa como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de Capecitabina no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de Capecitabina triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas.

INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos:

Sustratos del citocromo P-450 2C9: Aparte de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre la Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se co-administran Capecitabina y sustratos del CYP2C9 (por ejemplo, la fenitoína).

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 fenprocumón. 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.

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 folínico/Ácido fólico: un estudio de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia 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/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (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 con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Sorivudina y análogos: se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina, y el comienzo de la terapia con Capecitabina.

Anticídico: se estudió el efecto de un anticídico que contiene hidróxido de aluminio e 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).

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 interferón 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 (DMT) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de Capecitabina 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.

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 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 teratogenia 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100), raras (≥ 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 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 especificadas (incl. quistes y pólipos)	-	-	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 inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertigliceridemia	-
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	Alasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	-
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	-
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	-
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	-
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Patequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	-
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	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Escofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Cólitis, Sangre en las heces	-
Trastornos hepato biliares	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	-
Trastornos 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 fotosensibilidad, Eritema palmar, 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)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, 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 periférica, Malestar, Dolor torácico	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, 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	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, Infección, Herpes oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, Disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaringeo, Disfonía
Trastornos gastrointestinales	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

Trastornos hepato biliares	-	Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos 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, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, 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 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.

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) 4962-6666/2247 y 0800-444-8694

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800-333-0160

-Opcativamente otros centros de intoxicaciones.

FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), 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 xenotrasplante 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/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.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, se asociaron los efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinales, linfode y hematopoyético, 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., Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



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

Fecha de última revisión: Enero 2024