

# **Corretal®**

**Capecitabina 150 mg**

**Capecitabina 500 mg**

## **PRESENTACIONES**

**Paraguay:** Corretal 500 mg: caja por 60, 120, 240 comprimidos recubiertos

## **FOLLETO DE INFORMACION AL PACIENTE**

Lea cuidadosamente este inserto/folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

### **1. IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

Corretal® 150 mg comprimido recubierto.

Corretal® 500 mg comprimido recubierto.

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

#### **Corretal® 150 mg comprimido recubierto**

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina.....150 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Celulosa Microcristalina (102 Q), Hipromelosa (E5 LV), Edetato Disódico, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio (vegetal), Mezcla Hipromelosa 91% + Macrogol 9% (polietilenglicol), Óxido de Hierro Rojo, Dióxido de Titanio, Alcohol Etílico, Agua Purificada.

#### **Corretal® 500 mg comprimido recubierto**

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina.....500 mg

Excipientes: Lactosa Anhidra, Celulosa Microcristalina (102 Q), Hipromelosa (E5 LV), Edetato Disódico, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio (vegetal), Mezcla Hipromelosa 91% + Macrogol 9% (polietilenglicol), Óxido de Hierro Rojo, Dióxido de Titanio, Alcohol Etílico, Agua Purificada.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Corretal® está indicado para el tratamiento de:

- Para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- Cáncer colorrectal metastásico.
- Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.
- 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 antraciclínicas.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

Corretal® 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.

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 Corretal® de 1250 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup> se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

##### **Posología**

Posología recomendada:

##### **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 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/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continua.

En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 1250 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 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 Corretal®

**Tabla 1 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup>**

| Nivel de dosis de 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día) |                                          |                                                                                                                                                          |        |                                                  |                                                     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                              | Dosis completa<br>1250 mg/m <sup>2</sup> | Número de comprimidos de<br>150 mg y/o comprimidos de 500 mg<br>por administración (cada toma ha<br>de ser administrada por la mañana<br>y por la noche) |        | Dosis reducida<br>(75%)<br>950 mg/m <sup>2</sup> | Dosis<br>reducida<br>(50%)<br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Superficie corporal<br>(m <sup>2</sup> )                     | Dosis por<br>administración<br>(mg)      | 150 mg                                                                                                                                                   | 500 mg | Dosis por<br>administración<br>(mg)              | Dosis por<br>administración<br>(mg)                 |
| ≤1,26                                                        | 1500                                     | -                                                                                                                                                        | 3      | 1150                                             | 800                                                 |
| 1,27 - 1,38                                                  | 1650                                     | 1                                                                                                                                                        | 3      | 1300                                             | 800                                                 |
| 1,39 - 1,52                                                  | 1800                                     | 2                                                                                                                                                        | 3      | 1450                                             | 950                                                 |
| 1,53 - 1,66                                                  | 2000                                     | -                                                                                                                                                        | 4      | 1500                                             | 1000                                                |
| 1,67 - 1,78                                                  | 2150                                     | 1                                                                                                                                                        | 4      | 1650                                             | 1000                                                |
| 1,79 - 1,92                                                  | 2300                                     | 2                                                                                                                                                        | 4      | 1800                                             | 1150                                                |
| 1,93 - 2,06                                                  | 2500                                     | -                                                                                                                                                        | 5      | 1950                                             | 1300                                                |
| 2,07 - 2,18                                                  | 2650                                     | 1                                                                                                                                                        | 5      | 2000                                             | 1300                                                |
| ≥2,19                                                        | 2800                                     | 2                                                                                                                                                        | 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<br>completa<br>1000 mg/m <sup>2</sup> | 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<br>(75%)<br>750 mg/m <sup>2</sup> | Dosis reducida<br>(50%)<br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Superficie corporal (m <sup>2</sup> )                       | Dosis por administración (mg)               | 150 mg                                                                                                                                       | 500 mg | Dosis por administración (mg)                    | Dosis por administración (mg)                    |
| ≤1,26                                                       | 1150                                        | 1                                                                                                                                            | 2      | 800                                              | 600                                              |
| 1,27 - 1,38                                                 | 1300                                        | 2                                                                                                                                            | 2      | 1000                                             | 600                                              |
| 1,39 - 1,52                                                 | 1450                                        | 3                                                                                                                                            | 2      | 1100                                             | 750                                              |
| 1,53 - 1,66                                                 | 1600                                        | 4                                                                                                                                            | 2      | 1200                                             | 800                                              |
| 1,67 - 1,78                                                 | 1750                                        | 5                                                                                                                                            | 2      | 1300                                             | 800                                              |
| 1,79 - 1,92                                                 | 1800                                        | 2                                                                                                                                            | 3      | 1400                                             | 900                                              |
| 1,93 - 2,06                                                 | 2000                                        | -                                                                                                                                            | 4      | 1500                                             | 1000                                             |
| 2,07 - 2,18                                                 | 2150                                        | 1                                                                                                                                            | 4      | 1600                                             | 1050                                             |
| ≥2,19                                                       | 2300                                        | 2                                                                                                                                            | 4      | 1750                                             | 1100                                             |

## 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<br>o<br>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 4.4.

#### *Hematología*

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/L$  y/o recuento de trombocitos  $<100 \times 10^9/L$  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  $1,0 \times 10^9/L$  o que el recuento de plaquetas cae por debajo de  $75 \times 10^9/L$ , 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 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 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 (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 en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>. 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 Capecitabina. 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 de edad avanzada").

#### **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  $\geq 60$  años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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  $\geq 60$  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/m<sup>2</sup> dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq 60$  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 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 capecitabina se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir.

Vía de administración: Vía oral

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
- En pacientes con ausencia completa probada de actividad de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4),
- 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 (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (ver sección 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### *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, eritrodisestesia 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 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  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver sección 4.2).

##### *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 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 (ver sección 4.2).

##### *Síndrome mano-pie*

El síndrome mano-pie también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/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. El síndrome mano-pie persistente o grave (Grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. 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 dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

#### *Cardiotoxicidad*

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, 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 ha descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes 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 (ver sección 4.8).

#### *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 (ver sección 4.8).

#### *Enfermedad del sistema nervioso central o periférico*

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía (ver sección 4.8).

#### *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 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 (ver sección 4.5).

#### *Brivudina*

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina. En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

#### *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  $>3,0 \times \text{ULN}$  o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5 \times \text{ULN}$ . El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ .

#### *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 4.2 y 4.3).

#### *Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)*

Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad de la DPD (por ejemplo estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad).

Los pacientes con actividad baja o sin actividad DPD, una enzima implicada en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocada por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, se sabe que los pacientes con determinadas mutaciones homocigotas o determinadas mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (ej. variantes DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o casi total de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o que cause la muerte y no deben tratarse con capecitabina (ver sección 4.3). Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia total de actividad DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) han demostrado tener mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con capecitabina.

La frecuencia del genotipo heterocigoto DPYD\*2A en el gen DPYD de pacientes caucásicos es de aproximadamente 1%, de 1,1% para c.2846A>T, de 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de 0,07 a 0,1% para c.1679T>G. Debe considerarse la genotipificación de estos alelos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Los datos de la frecuencia de estas variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. No puede descartarse que otras variantes raras puedan asociarse con un mayor riesgo de toxicidad grave.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen DPYD) y donde se considere que los beneficios de capecitabina superan los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen de quimioterapia sin fluoropirimidinas alternativo), deben tratarse con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad. Se debe considerar la reducción de la dosis inicial en estos pacientes para evitar una toxicidad grave. No hay datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica. Se ha notificado que las variantes DPYD\*2A, c.1679T>G conducen a una mayor reducción de la actividad enzimática que otras variantes, con un mayor riesgo de efectos adversos. Actualmente, se desconocen las consecuencias sobre la eficacia de una dosis reducida. Por lo tanto, en ausencia de toxicidad grave, se puede incrementar la dosis siempre que el paciente este cuidadosamente monitorizado.

Los pacientes con pruebas negativas para los alelos arriba mencionados pueden seguir teniendo riesgo de sufrir eventos adversos graves.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, así como en aquellos pacientes con pruebas negativas para las variaciones específicas del DPYD, pueden ocurrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda (ver sección 4.9). En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basada en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

#### *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 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 anhidra 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.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

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 (ver sección 4.8).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### *Interacción con otros medicamentos*

##### *Brivudina*

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por labrivudina. 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 4.3 y 4.4). 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.

##### *Sustratos del citocromo P-450 2C9*

Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en la sección 4.4.

##### *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. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina

inhibe el 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 (TP o INR) 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 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/m<sup>2</sup> por día mientras que es de sólo 2000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando capecitabina 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.

#### *Antiácido*

Se estudió el efecto de un antiácido 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 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 (MTD) 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 MTD 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.

#### *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.

#### **4.6. 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 con capacidad reproductora 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. 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. 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 período razonable después de finalizar éste.

En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad.

#### **4.7. 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.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 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. En la sección 5.1, se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia.

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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ). 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<br>Todos los grados | Frecuentes<br>Todos los grados                                                   | Poco Frecuentes<br>Grave y/o potencialmente mortal<br>(grado 3-4) o considerado de relevancia médica                                                                                     | Raras/Muy raras<br>(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 especificadas (in cl 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                                                                                                                                                                        |                                                        |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                               | Anorexia                           | Deshidratación, Disminución del peso                                             | Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia                                                                                                      |                                                        |
| 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                                | Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos                                                                                                  | Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)                   |

|                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                                                         |                                                                                                                                                                                       | sensoriales,<br>Neuropatía periférica                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |
| Trastornos oculares                                    | -                                                       | Aumento del lagrimeo,<br>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), vasoespasma (rara)                                 |
| Trastornos vasculares                                  | -                                                       | Tromboflebitis                                                                                                                                                                        | Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, 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, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces |                                                                                                                                                           |
| Trastornos hepatobiliares                              | -                                                       | Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática                                                                                                               | Ictericia                                                                                                                                                                                                     | Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)                                                                                               |
| 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) (ver sección 4.4) |
| 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 | Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico | Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal |  |

\*\* Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver sección 4.4)

#### *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 3000 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 la ficha técnica 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<br>Todos los grados                                                                  | Frecuentes<br>Todos los grados                                                                                                                      | Raras/Muy raras<br>(Experiencia post-comercialización) |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 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 medula 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 y 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 cardiaca/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 faringolaríngeo, 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 hepatobiliares                                                            | -                                                                          | 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 aclaramiento renal de creatinina, Disuria                                                                                                                                                                                                                          | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara) |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                              |

+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 4.4)*

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 4700 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 2066 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 4.4)*

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 4700 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 4.4)*

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%: cardiomiopatía, 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 descrito 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.

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2)*

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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 4700 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.

#### *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, la asociación del 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, fue estadísticamente significativa.

#### *Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2, 4.4):*

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.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

### **4.9. 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.

## **5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), código ATC: L01BC06

Capecitabina pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas. Capecitabina contiene capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se

transforma en un medicamento activo anti-cáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

### **INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PERÚ**

No tome capecitabina:

Si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

Reacciones adversas:

Durante el tratamiento con capecitabina, se han notificado, con una frecuencia muy rara, casos de reacciones cutáneas graves como Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), en algunos casos con desenlace mortal.

Cualquier notificación de sospecha de reacciones adversas al medicamento puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 148 o al correo electrónico: [farmacovigilancia@eurofarma.com.pe](mailto:farmacovigilancia@eurofarma.com.pe)

Advertencias y precauciones:

Deficiencia de DPD:

- La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma Capecitabina, tiene un mayor riesgo de aparición temprana y aguda de efectos adversos graves.

- Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. El tratamiento con Capecitabina debe interrumpirse en los pacientes que presentan una reacción cutánea grave durante el tratamiento, atribuible posiblemente al tratamiento con Capecitabina.

Periodo de validez

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna.

### **INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA CHILE**

Uso Adulto

Siga las indicaciones de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento. No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

Este medicamento no debe partirse, abrirse o masticarse.

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

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

Informe a su médico o cirujano dentista si está haciendo uso de algún otro medicamento.

**SOBREDOSIS**

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

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Número de lote y fechas de fabricación y validez: vea el empaque.

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

**NO USE ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO EN EL ENVASE. NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN ANTES CONSULTAR CON SU MÉDICO. NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Importado por Eurofarma Chile S.A. Camino Melipilla 7073 Santiago, Chile.

Distribuido por Droguería de Eurofarma Chile S.A.

Caupolicán 9291, Bodegas E, F y G, Quilicura, Santiago

#### **INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA:**

Período de validez: Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

**VENTA POR PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

Almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C), proteger de la humedad  
Presentación y envase:

Para la dosis de Corretal 150 mg:

Contenido: 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, en Blíster Aluminio/plástico PVC Aclar incoloro.

Para la dosis de Corretal 500 mg, presentación 60, 120 ó 240 comprimidos recubiertos, en Blíster Aluminio/plástico PVC Aclar incoloro.

Fabricado por: Eurofarma Laboratórios, S.A., Brasil.

Para Eurofarma Guatemala, S.A. de Guatemala.

Servicio al cliente: (502) 6637-4569.

#### **INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA PARAGUAY:**

En caso de sobredosis recurrir al: Hospital de Trauma Manuel Giagni.

Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Telf.: 021-204.800-Asunción-Paraguay

Fabricado por: EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 - N°: 3565- Itapevi – SP- Brasil

Importado por: Eurofarma Paraguay S.A

Edificio WTC Torre 4 Piso 15. Av. Aviadores del Chaco N° 2050.

Telf: 021 -3387421 Asunción, Paraguay

Distribuye: La Policlínica Tte. Rojas Silva 1043 c/ Manuel O. Guerrero

Telf: 021 - 2480000 - DT: Q.F. Angela Romero - Reg. N° 4.756.

Presentación: Para la dosis de Corretal 500mg: caja por 60, 120, 240 comprimidos.

#### **INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA COLOMBIA:**

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes alérgicos a la capecitabina o cualquier otro de sus componentes. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo. Al igual que sucede con otras fluoropirimidinas, está contraindicado en los pacientes con deficiencia conocida de DPD. Capecitabina no debe administrarse con la sorivudina o sus análogos químicame te afines, como la brivudina. Capecitabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave. Las contraindicaciones del docetaxel, gemcitabina y temozolomida se aplican también a las terapias combinadas con estos medicamentos con capecitabina. Advertencias: Deficiencia de la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD): En raras ocasiones, Efectos secundarios graves e imprevistos (Por ejemplo: estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad) asociados al 5-FU se han atribuido a una deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD). Los pacientes con una actividad baja o nula de DPD, una enzima que interviene en la degradación del fluorouracilo, tienen un riesgo elevado

de sufrir reacciones graves, potencialmente mortales o mortales causadas por el fluorouracilo. Los pacientes con ciertas mutaciones heterocigotas compuestas por el locus del gen DPYD que causan la ausencia completa de actividad de la DPD tienen el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas potencialmente mortales o mortales; no se debe tratar tales pacientes con capecitabina. Ninguna dosis ha sido demostrado ser segura en los pacientes con ausencia completa de la actividad de la DPD. En los pacientes con deficiencia parcial de la DPD en los que se considere que los beneficios del tratamiento con capecitabina superan a los riesgos (teniendo en cuenta la idoneidad de un régimen alternativo de quimioterapia que no contenga una fluoropirimidina), se administrará el tratamiento con la máxima cautela, comenzando con una reducción sustancial de la dosis, vigilando posteriormente al paciente con frecuencia ajustando la dosis según las reacciones adversas. En los pacientes con deficiencia de la DPD no diagnosticada que son tratados con capecitabina, pueden producirse reacciones adversas potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. El tratamiento se suspenderá inmediatamente si se producen eventos adversos agudos de grado 2-4. La retirada permanente se planteara en función de la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las reacciones observadas. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa LAPP o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

**Fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A.**

Rodovia Castello Branco, Nº 3565 Km 35,6 - Itaqui, Itapevi, SP., Brasil

**INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA BOLIVIA:**

Vía de administración: oral

Presentaciones: Envase conteniendo 30, 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

**RECURRIR AL MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSINTEN O EMPEORAN.**

Condiciones de almacenamiento: Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por: EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi – SP – Brasil

Registrado por: LABORATORIOS EUROFARMA BOLIVIA S.A. Santa Cruz - Bolivia