

**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.

**Oxaliplatio:** cuando se administró **Capecitabina** en combinación con oxaliplatio en combinación con oxaliplatio 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 oxaliplatio no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de **Capecitabina** o sus metabolitos.
**Ácido fólico/ácido fólico:** Se ha reportado que la combinación de **Capecitabina** y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de **Capecitabina** y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de **Capecitabina** y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico.

Sustratos del citocromo P-450 2C9. Aparte de la warfarina, no hay descritas interacciones en la **Capecitabina** y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra **Capecitabina** y sustratos de CYP 2C9 (p. ejemplo la fenitoína).

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

**Interacción con alimentos.** La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de **Capecitabina** (ver farmacología clínica).

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 (ver dosis y administración).

#### USO EN POBLACIONES ESPECIALES

**Embarazo y lactancia.** Embarazo: Categoría D

No existen estudios adecuados sobre **Capecitabina** en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe señalar que **Capecitabina** puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de **Capecitabina** produjo mortalidad embrionaria y teratología 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. Si este fármaco es utilizado durante la gestación o si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con **Capecitabina**, se deberá informar a la paciente acerca del potencial riesgo sobre el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con **Capecitabina**. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.
**Lactancia.** Se desconoce si **Capecitabina** se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de **Capecitabina** y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se recibe tratamiento con **Capecitabina**.

**Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para **Capecitabina** en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorectal, gástrico y de mama, no se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 18 años.

**Pacientes de edad avanzada.** Los médicos tratantes deberían llevar una cuidadosa monitorización de los efectos adversos de **Capecitabina** en pacientes  $\geq$  60 años.

**Insuficiencia hepática.** Cuando se administró **Capecitabina** en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debido a metástasis hepáticas deberían ser cuidadosamente monitorizados. No se dispone de información relativa a su efecto en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30–50 mL/min) y severa aclaramiento de creatinina basal de <30 mL/min), se ha observado una mayor exposición de **Capecitabina**, 5-FU, por lo que se recomienda administrar una menor dosis (ver contraindicaciones; ver administración y posología; ver advertencias y precauciones; ver farmacología clínica). En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda monitorizar cuidadosamente al paciente para evaluar efectos adversos que pudieran ocurrir.

**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.

#### SOBREDOSIS

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

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. La diálisis podría ser de utilidad en la reducción de las concentraciones de los metabolitos circulantes (5–dFUR). Una dosis simple de **Capecitabina** superior a 2000 mg/kg no fue mortal para ratones, ratas y monos (2, 4, 4, 8 y 9,6 veces la dosis recomendada en el hombre en base a la superficie corporal)

#### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

**Mecanismo de acción.** La **Capecitabina** es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor de 5-fluorouracil (5-FU). **Capecitabina** se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPase), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. Los metabolitos del 5-FU causan daño celular por 2 mecanismos. En primer término el 5-fluoro-2'- deoxyuridina monophosphate (FdUMP) y el cofactor de folato (NS-10-methylenetetrahydrofolate) se une a la timidilata sintetasa (TS), bloqueando la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxitimonílico (ADN), de manera que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En segundo término las enzimas de las transcripción nuclear pueden incorporar erróneamente 5-fluorouridina triphosphate (FUTP) en lugar de la uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis del ARN, este error metabólico puede interferir con el procesamiento del ARN y la síntesis proteica. Los efectos de la privación del ADN y del ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

**Absorción.** Tras la administración oral de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 veces al día a pacientes con cáncer, la **Capecitabina** atraviesa la mucosa intestinal en forma de médula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5-DIFUR y 5-DFUR. **Capecitabina** alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) en unas 1,5 horas con un pico posterior de 5-FU a las 2 horas. La administración con los alimentos reduce la velocidad y la tasa de absorción de la **Capecitabina**, modifica el valor de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el ABC con un aumento media de un 60 y 35% respectivamente. La Cmax y el ABC--del 5-FU también se redujeron por la comida un 43% y 21% respectivamente. La comida retrasa el tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax en horas) a 1,50 para la **Capecitabina** y el 5-FU.
**Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, de la **Capecitabina** y sus metabolitos (5--DFCR, el 5-DFUR y el 5-FU) fue menor al 60% (en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente). La **Capecitabina** tiene un bajo potencial para interacciones farmacocinéticas relacionadas a la unión a proteínas plasmáticas.
**Biotransformación y metabolismo.** La **Capecitabina** es extensamente metabolizada a 5-FU. En el hígado la carboxilesterasa hidroliza a la mayoría del compuesto 5-DFCR. La cididina deaminasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, convierte la subestructura de 5-DFCR en 5-FU. La enzima timidina fosforilasa (dThyPase) entonces hidroliza al 5-DFUR-ae l fármaco activo 5-FU.

Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos.

Después de la administración oral de **Capecitabina** a pacientes con cáncer colorectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorectales y los tejidos adyacentes fue 2,7 (osciló de 0,7 a 8,0). Estas relaciones no han sido evaluadas en pacientes con cáncer de mama.
**Eliminación.** La eliminación de 5-FU Posteriormente la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD), hidrogena a 5-FU el producto del metabolismo de **Capecitabina**, a un mucho menos tóxico el 5-fluoro-5,6 dihidro- fluorouracil (FUH2). La dihidropirimidinas rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β--ureido--propionasa transforma el FUPA a α--fluoro-β--alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. También se ha determinado que **Capecitabina** y sus metabolitos (5-DFCR, 5-DFUR, 5-FU) FBAL) no inhiben el metabolismo de los sustratos de prueba más importantes con el tipo de paciente.

**Eliminación.** La **Capecitabina** y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de **Capecitabina** se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

La vida media de eliminación (t1/2 en horas) del **Capecitabina** y 5-FU fue 0,85 y, 0,76 respectivamente.

**Terapia en combinación.** La dosis y la presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5-DFUR, 5-FU y FBAL.

**Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas:** Según evaluaciones farmacocinéticas realizadas en pacientes cancerosos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de **Capecitabina** y la exposición a 5-FU puede aumentarse. Tanto la Cmax y el ABC--se incrementaron un 60% si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. Por lo que se deberá ser cuidadoso en administrar **Capecitabina** en pacientes con este tipo de paciente.

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver en precauciones y advertencias).
**Pacientes con insuficiencia renal.** En base a evaluaciones de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, tratados con **Capecitabina**, se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5-DFUR (42% de incremento en el AUC) y a FBAL (85% de aumento del AUC) cuando existe una forma anormal de insuficiencia renal moderada. Estas cifras aumentan a un 250 % y 71% respectivamente cuando se usa el fármaco en insuficiencia renal severa. FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa. La exposición sistémica de **Capecitabina** se incrementa un 25% tanto en pacientes con insuficiencia renal moderada como severa (ver dosis y administración, precauciones y advertencias; uso en poblaciones especiales).

**Efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de warfarina.** La administración crónica de **Capecitabina** a pacientes con cáncer con una dosis única de 20mg de warfarina aumentó el AUC de 5-warfarina en un 57% y disminuyó su aclaramiento en un 37%. La línea basal del ABC corregido del INR en estos pacientes aumentó en 2 veces, y el máximo valor medido observado la INR se incrementó en un 91% (ver Interacciones con otros medicamentos).

**Efecto de los antiácidos sobre la farmacocinética de Capecitabina.** Cuando se administró un antiácido con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, inmediatamente después de **Capecitabina** en pacientes con cáncer, el ABC y la Cmax aumentaron en un 16% y 35%, respectivamente, para **Capecitabina** y en un 18% y 22%, respectivamente, para 5-DFUR. No se observó efecto en los otros tres principales metabolitos de **Capecitabina** (5-DFUR, 5-FU, FBAL).

**Efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa.** Se evaluó el efecto de **Capecitabina** sobre la farmacocinética de docetaxel y el efecto de docetaxel en la farmacocinética de **Capecitabina** en pacientes con tumores sólidos. La **Capecitabina** mostró que no tiene efecto sobre la farmacocinética de docetaxel (Cmax y AUC) y docetaxel no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la **Capecitabina** y el precursor de 5-FU-DFUR.

#### PRESENTACIONES Y CONSERVACIÓN

Cada caja de **Xenevia** 300 contiene 60 comprimidos recubiertos.

Cada caja de **Xenevia** 150 contiene 60 comprimidos recubiertos.
Por mayor información remitirse a la monografía del fármaco, a disposición en nuestro laboratorio, para los profesionales de la salud.
Nota: Todo medicamento es potencialmente tóxico. En caso de intoxicación, llamar al C.I.A.T. Teléfono: 1772

**PRODUCTO MEDICINAL. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30 °C**

Aut. M.S.P. **Xenevia** 500: 44030
Aut. M.S.P. **Xenevia** 150: 45810
Industria Uruguaya
Venta bajo receta profesional
Fabricado por **Iclos Uruguay S.A.**
D.T.: Q.F. Virginia Valle Lisboa
Bvar. Artigas 3896
Montevideo - Uruguay
Tel.: 22099919 - Fax: 22099983
Distribuido por **Roemmers S.A.**

# Xenevia

## Capecitabina

### Comprimidos recubiertos

### Vía oral



#### LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas. Si tiene alguna duda o si considera que presenta algún efecto adverso, consulte a su médico.

#### FÓRMULA

**Xenevia** 500: Cada comprimido recubierto contiene: **Capecitabina** 500 mg; Excipientes: Lactosa anhidra, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropil metil celulosa, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opdry ros 03A84598, c.s.

**Xenevia** 150: Cada comprimido recubierto contiene: **Capecitabina** 150 mg; Excipientes: Lactosa anhidra, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropil metil celulosa, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opdry rosa 03A84598, c.s.

#### DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

**Xenevia** contiene **Capecitabina**, principio activo que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los citostáticos (antimetabolito).

La **Capecitabina** es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor (pro-fármaco) del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La **Capecitabina** se activa a través de varios pasos enzimáticos.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**Xenevia** está indicado como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes), tras cirugía de resección completa del tumor primario, cuando la monoterapia con fluoropirimidinas es de preferir.

**Xenevia** está indicado como primera línea de tratamiento para el cáncer colorectal, no reseccable, avanzado o metastásico en combinación con oxaliplatio.

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

**Xenevia** está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos (paclitaxel) y a régimen quimioterápico que incluya una antirracina o bien para aquellos pacientes en los que no está indicada una terapia superior con antirracinas.

**Xenevia** está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado o metastásico en combinación con un régimen que incluya epirubicina y oxaliplatio o cisplatino.

#### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de **Xenevia** deberían tomarse enteros, sin masticar el comprimido ni triturarlo, con abundante agua unos 30 minutos después de la comida.

El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de **Xenevia** de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup> se recoge en las tablas 1 y 2 respectivamente.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable.

#### Posología inicial recomendada:

**Xenevia** en el Cáncer de colon, colorectal metastásico y de mama como monoterapia, adyuvante en el cáncer colorectal y cáncer de mama metastásico.
La dosis inicial recomendada de **Capecitabina** cuando se administra en monoterapia 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, administrada como ciclos de 3 semanas (ver tabla 1). La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) es de 6 meses (por ejemplo **Capecitabina** vía oral a razón de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces el día durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días, administrada como ciclos de 3 semanas, por un total de 8 ciclos, es decir 24 semanas).

		<b>Nivel de dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> (dos veces al día)</b>			
	<b>Dosis completa 1250 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>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)</b>		<b>Dosis reducida (75%) 950 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Dosis reducida (50%) 625 mg/m<sup>2</sup></b>
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>	<b>150 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>
≤1,24	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1450	1	3	1200	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>**

		<b>Nivel de dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> (dos veces al día)</b>			
	<b>Dosis completa 1000 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>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)</b>		<b>Dosis reducida (75%) 750 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Dosis reducida (50%) 500 mg/m<sup>2</sup></b>
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>	<b>150 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>	<b>Dosis por administración (mg)</b>
≤1,24	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

En combinación con Docetaxel en el cáncer de mama metastásico.

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 continuada.

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 reciben **Capecitabina** en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciben **Capecitabina** en combinación con oxaliplatio, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatio. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

**En combinación con docetaxel (cáncer de mama metastásico).** En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de **Capecitabina** es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la administración con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación **Capecitabina** más docetaxel.

La tabla 1 muestra la dosis total diaria (tanto estándar como la reducida) de **Capecitabina** calculada en base a la superficie corporal y el número de comprimidos que deben ser administrados por cada dosis.

**Guía de ajustes posológicos durante el tratamiento:**
La dosis de **Capecitabina** debería ser individualizada para optimizar el manejo del paciente, los pacientes deberían ser cuidadosamente monitorizados por la posible toxicidad del fármaco y la dosis de **Capecitabina** deberían ser modificadas para adecuarse a la tolerancia al tratamiento de cada individuo.

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 se reduce la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior.

Las dosis de **Capecitabina** no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas; sino que el paciente continuará los ciclos de tratamiento previstos. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ugueales, 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. La dosis de fenitoína y los anticoagulantes cumarínicos (warfarina) tendrá que ser reducidas cuando se administren concomitantemente con **Capecitabina** (ver interacciones).

A continuación se incluyen las modificaciones posológicas de **Capecitabina**, recomendadas para el manejo de los efectos adversos en función de la toxicidad:

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/ dosis (% de dosis inicial)
- Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
- Grado 2		
-1ª aparición		100%
-2ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
* Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
* Grado 4		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	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 Nacional Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia. En combinación con docetaxel (cáncer de mama metastásico). La modificación de dosis de **Capecitabina** debería realizarse en función de la tabla 3 (anterior) **Capecitabina**. Al comienzo de un ciclo de tratamiento, si estuviera indicado un retraso del tratamiento para cualquiera de los 2 fármacos (**Capecitabina** o docetaxel), la administración de ambos fármacos será demorada hasta que los requerimientos de reinicio se hayan alcanzado.

En la tabla 4 se muestra la reducción de dosis de docetaxel cuando se administra junto con **Capecitabina** para el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Grados de toxicidad NCIC	Grado 2	Grado 3	Grado 4
-1ª aparición	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis inicial de 75 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis de 55 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Discontinuar el tratamiento con docetaxel
-2ª aparición	Retrasar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1; reanudar el tratamiento con una dosis de 55 mg/m <sup>2</sup> de docetaxel	Discontinuar el tratamiento con docetaxel	-
-3ª aparición	Discontinuar el tratamiento con docetaxel	-	-

#### Xenevia en combinación con cisplatino (cáncer gástrico avanzado o metastásico)

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de **Capecit**

La inclusión de medicamentos biológicos 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 antiémetico apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

**Ajustes de la dosis inicial 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.** En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51 a 80 mL/min) no se recomienda un ajuste de la dosis inicial de **Capecitabina**. 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, mencionada anteriormente, el posterior ajuste de dosis necesario.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 mL/min) se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de **Capecitabina** cuando se usada tanto en monoterapia como en combinación con docetaxel (de 1250 mg/m<sup>2</sup> a 950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). Posteriores ajustes de dosis se recomendarán tal como está indicado en las tablas 2 y 3 (dependiendo del régimen) si un paciente desarrolla efectos adversos grado 2 a 4 (ver advertencias y precauciones). Las recomendaciones de ajuste de dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal moderada se aplica tanto a la monoterapia con **Capecitabina** como a la combinación de esta con docetaxel.

Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 mL/min, se debe interrumpir el tratamiento con **Xenevia**. **Capecitabina** está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 mL/min (Cockcroft y Gault, como se muestra a continuación)).

Ecuación de Cockcroft y Gault:

$$\text{Clearance de creatinina para los varones} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) (\text{peso corporal [kg]})}{(72) (\text{creatinina plasmática [mg/dL]})}$$

Clearance de creatinina para las mujeres = 0.85 x valor de varones

**Pacientes de edad avanzada.** Se aconseja una cuidadosa monitorización de los efectos de **Capecitabina** en los pacientes ≥ 60 años.

Cuando **Capecitabina** se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de **Capecitabina** a 750 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de **Capecitabina** en combinación con docetaxel, la dosis de **Capecitabina** podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- En combinación con irinotecan: para pacientes de 65 o más años se recomienda una reducción de la dosis inicial de **Capecitabina** a 800 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.

**CONTRAINDICACIONES**

- Antecedentes de reacciones adversas graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a **Capecitabina**, a alguno de los excipientes incluidos o a 5-fluorouracilo.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 mL/min).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE EMPLEO**

**General.** **Xenevia** solamente debe ser prescrito y monitorizado su tratamiento por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no necesariamente requieren de la discontinuación del tratamiento, aunque en ciertos casos puede ser necesario un ajuste de dosis o suspensión (ver administración y posología). 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).

**Diarrea.** **Capecitabina** puede producir diarrea, en algunos casos severa. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarse fluidos y reposición de electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCI/CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver dosis y administración).

Si se observa una diarrea de grado 2 (o mayor, hasta 4), 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 y controlado las causas desencadenantes hasta que se retroceda a la intensidad grado 1 de diarrea. Se han reportado casos de enterocolitis necrotizante.

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

**Coagulopatías.** En los pacientes que reciban tratamiento 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 interacciones).

**Cardiotoxicidad.** Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas y **Capecitabina**, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disrritmias, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, muerte súbita, cardiomiopatía 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. **Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).** Raramente, se ha asociado con el 5-Fluorouracilo (5-FU) toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD, (por ejemplo estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). No se puede excluir ya que existe una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente graves del 5-FU. Los pacientes con probada deficiencia de DPD no deben ser tratados con **Capecitabina**. En los pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con **Capecitabina** pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Una interrupción permanente se debe considerar basado 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.

**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 U/LN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2,5 U/LN. El tratamiento con **Capecitabina** en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta <3,0 U/LN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta <2,5 U/LN. **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.

**Embarazo.** La **Capecitabina** puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de **Capecitabina** produjo mortalidad embrionaria y teratología en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales de laboratorio. En los estudios de los derivados de la fluoropirimidina, **Capecitabina** está contraindicado durante el embarazo. Si este fármaco es administrado durante el embarazo o la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con **Capecitabina**, debería advertirse al paciente del potencial riesgo de efectos nocivos sobre el feto.

**Síndrome mano-pie.** También conocido como reacción tóxica cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El tiempo medio de aparición de este fenómeno fue de 79 días (rango de 11 a 340 días), con un rango de 0 a 13 días para los grados 1 a 3 para los pacientes que recibieron monoterapia con **Capecitabina** en el tratamiento del cáncer metastásico.

El síndrome mano-pie de grado 1 está caracterizado por los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesias/paresias, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o pies y 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 incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta un 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.

**Hematología.** Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1.5 x 10<sup>9</sup>/L y/o recuento de trombocitos <100 x 10<sup>9</sup>/L no deberán ser tratados con **Capecitabina**. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento se observará que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1 x 10<sup>9</sup>/L o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10<sup>9</sup>/L, se debe interrumpir el tratamiento con **Capecitabina**.

**Pacientes de edad avanzada.** Las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

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

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

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

**Insuficiencia hepática.** Cuando se administre **Capecitabina** en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debido a metástasis hepáticas deberán ser cuidadosamente monitorizados. No se dispone de información relativa a su efecto en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMS)**

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 advyante. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAM) 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.

**Resumen tabulado de las 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 5 para **Capecitabina** administrada en monoterapia y en la tabla 6 para **Capecitabina** administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En la tabla 5 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. Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

**TABLA 5 - RESUMEN DE LAS RAMS NOTIFICADAS EN PACIENTES TRATADOS CON CAPECITABINA EN MONOTERAPIA**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras/Muy raras (Experiencia postcomercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Grippe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancytopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras/Muy raras (Experiencia postcomercialización)
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertiglicidemia	
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Rubor, Depósito, Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Alfasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Alteración sensoriales, Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeio, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración coneal (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, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasospasmo (rara)
Trastornos vasculares	-	Trombocitosis	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	Intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Distagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Escalofríos, 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, Úlcera cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hiper-sensibilización a la radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor de espalda, Dolor musculoesquelético, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Viciuria, Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Síntomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

**TABLA 6 RESUMEN DE LAS RAMS NOTIFICADAS EN PACIENTES TRATADOS CON CAPECITABINA EN COMBINACIÓN QUE DIFIEREN DE LAS OBSERVADAS CON CAPECITABINA EN MONOTERAPIA O QUE SE HAN OBSERVADO CON UNA MAYOR FRECUENCIA EN COMPARACIÓN CON CAPECITABINA EN MONOTERAPIA**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Grippe, Infección, Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anemia, +Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	-	Depresión de la médula ósea, -Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hipercalcemia	
Trastornos psiquiátricos	-	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Paresia y disestesias, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimeio	-	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Zumbido en los oídos, Hipacusia
Trastornos cardíacos	-	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, +Embolio y trombosis	-	Rubor, Hipertensión, Crisis hipertensiva, Aclaramiento, Fiebritis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesias faríngeas	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia de la boca superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Distagia, Hemorragia rectal en la manifiesta, Espasmos del abdomen, Disestesias oral, Paresia 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, Prurinitis, 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 la temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Síntomatología gripal, +Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la 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.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

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

Anticoagulantes derivados de cumarina. Se han reportado alteraciones de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con **Capecitabina** concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumón. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con **Capecitabina** y, en unos pocos casos, dentro del primer mes para finalizar el tratamiento con **Capecitabina**. Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metástasis hepáticas.

Se observó que al administrar una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con **Capecitabina** puede aumentar el AUC de la Swarfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Estos resultados parecen indicar que la **Capecitabina** y sus metabolitos inhiben la isoenzima 2C9 del Citocromo P450, 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 debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con **Capecitabina** para detectar cualquier aumento en la concentración plasmática de fenitoína, puede ser necesario la reducción de la dosis de fenitoína.

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, han conllevado síntomas de intoxicación durante el uso concomitante de **Capecitabina** con fenitoína. Se presume que la causa de esta elevación en las concentraciones plasmáticas de fenitoína sería debido a que **Capecitabina** y sus metabolitos inhiben la isoenzima 2C9 del Citocromo P450.

**Sorivudina y análogos:** se ha descrito una interacción medicamento-medimento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originado por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, **Capecitabina** no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con **Capecitabina**. **Amifostina:** se estudió el efecto de un antióxido que contiene hidrógeno de sodio 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 MIU/m<sup>2</sup> por día), el 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.